



**X Curso de Mestrado em Saúde Pública  
2006/2008**

# **Sub-notificação de Reacções Adversas Medicamentosas. Um problema com solução?**

**Contribuição para o conhecimento da sub-notificação  
de RAMs em Portugal e implementação de medidas  
minimizadoras do impacte**

**Unidade Curricular  
Projecto**

**Autor**

Diogo Araújo

**Orientador**

Prof. Dr. Teodoro Briz

*“Eu sirvo a grande causa do futuro.”*

Teófilo Braga  
(Frei Gil de Santarém: Lenda faustiana da  
primeira renascença, 1905)

## **Agradecimentos**

Ao Professor Teodoro Briz pelo seu apoio, comentários, conselhos e discussões, nunca tendo encarado a orientação à distância como um obstáculo mas sim como um desafio. Agradeço ainda a sua disponibilidade para acolher a orientação deste trabalho quando foi necessário e de me ter resgatado para este tema.

À Sofia pela revisão do texto, comentários e sugestões pertinentes, pelo constante incentivo e apoio, e sobretudo pela paciência tida ao longo de todo este trabalho.

À Inês e ao Vasco pelo menos tempo que tiveram comigo e por aquilo que deixamos de fazer juntos.

Por último não quero deixar de agradecer aos Laboratórios Pfizer Lda., em particular ao Dr. Aleixo Dias, por ter possibilitado a realização deste trabalho. Também agradeço à Shire Pharmaceuticals pelo apoio prestado.

## Índice

1	INTRODUÇÃO-----	1
2	ENQUADRAMENTO DA QUESTÃO-----	5
2.1	Impacto das Reacções Adversas Medicamentosas nos sistemas de saúde e na Saúde Pública-----	5
2.2	Os Sistemas de Farmacovigilância -----	6
2.2.1	Organização Mundial de Saúde -----	8
2.2.2	FDA-----	10
2.2.3	O Sistema Nacional de Farmacovigilância-----	12
2.3	Os Sistemas de Notificação Espontânea-----	17
2.4	Quem pode notificar RAMs para as Autoridades Regulamentares? -----	21
2.4.1	Médicos -----	23
2.4.2	Farmacêuticos-----	25
2.4.3	Enfermeiros -----	30
2.4.4	Doentes -----	31
2.5	A sub-notificação de Reacções Adversas Medicamentosas -----	38
2.5.1	As causas da sub-notificação de RAMs -----	41
2.5.2	Medidas implementadas para diminuir a sub-notificação de RAMs -----	55
3	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO -----	62
4	FINALIDADE, OBJECTIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO -----	64
4.1	Finalidade-----	64
4.2	Objectivos-----	64
4.2.1	Gerais-----	64
4.2.2	Específicos -----	64
4.3	Hipóteses do estudo -----	64
5	MÉTODOS-----	66

5.1	Seleção do tipo de estudo e o seu delineamento preliminar-----	66
5.1.1	Estudo de caso-controlo -----	66
5.1.2	Ensaio aleatorizado, controlado de <i>cluster</i> -----	67
5.2	Definição das unidades de observação e de análise.-----	71
5.3	Definição do universo e escolha da amostra -----	71
5.3.1	Universo-----	71
5.3.2	Amostra -----	72
5.4	Seleção e caracterização dos instrumentos de medida-----	79
5.4.1	Estudo de caso-controlo -----	79
5.4.2	Ensaio aleatorizado, controlado de <i>cluster</i> -----	82
5.5	Previsão dos procedimentos de recolha e análise dos dados, e apresentação dos resultados -----	82
5.5.1	Estudo de caso-controlo -----	82
5.5.2	Ensaio aleatorizado, controlado de <i>cluster</i> -----	85
6	ASPECTOS A CONSIDERAR NA DISCUSSÃO -----	89
6.1	Validade interna-----	89
6.1.1	Limitação dos dados disponíveis -----	89
6.1.2	Vantagens e desvantagens da metodologia utilizada-----	91
6.2	Validade externa -----	96
6.3	Propostas futuras -----	99
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	101
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	103
	ANEXOS -----	119
	ANEXO I – QUESTIONÁRIOS -----	120
	ANEXO II – FICHAS DE NOTIFICAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS -----	126
	ANEXO III – CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	132

## **Lista de Quadros**

Quadro 1 – Tabela comparativa do número de notificações de RAMs recebidas pelas Autoridades Regulamentares de 11 países da UE no ano de 2004 e respectivas taxas de notificação por vendas e por milhão de habitantes.

Quadro 2 – Notificação de RAMs por farmacêuticos em países participantes no Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS no ano de 2001.

Quadro 3 – Países com sistemas de notificação de RAMs por doentes.

Quadro 4 – Hospitais, Centros de Saúde e Farmácias de Portugal Continental por Regiões de Saúde.

Quadro 5 – Distribuição dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros por Hospital, Centro de Saúde e Farmácia, e por Região de Saúde, em Portugal Continental. Dados de 2007.

Quadro 6 – Notificações de suspeitas de Reacções Adversas Medicamentosas (RAMs) para as Unidades Regionais de Farmacovigilância e para o Centro Nacional de Farmacovigilância em 2007.

## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Diagrama de Venn.

Figura 2 – Notificação de RAMs para a FDA (2000-2008).

Figura 3 – Representação esquemática do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e sua interligação com a rede europeia e mundial de informação de segurança.

Figura 4 – Notificação de RAMs em Portugal (1992-2007).

Figura 5 – Diferença entre incidência e taxa de notificação.

Figura 6 – Metodologias a utilizar nas várias fases do trabalho.

Figura 7 – Esquema de desenho do ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*.

Figura 8 – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de cluster na Região de Saúde do Norte.

Figura 9 – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de cluster na Região de Saúde do Centro.

Figura 10 – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de cluster na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

Figura 11 – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de cluster na Região de Saúde do Sul (Alentejo e Algarve).

## **Lista de abreviaturas**

ACES – Agrupamentos de Centros de Saúde  
AE – Acontecimento Adverso  
AERS – Adverse Event Reporting System  
AIM – Autorização de Introdução no Mercado  
CBER – Center for Biologics Evaluation and Research  
CDER – Center for Drug Evaluation and Research  
CEE – Comunidade Económica Europeia  
CPMP – Committee on Proprietary Medicinal Products  
DGS – Direcção Geral de Saúde  
DIM – Delegado de Informação Médica  
EMA – European Medicines Evaluation Agency  
EUA – Estados Unidos da América  
EVA – Escala Visual Analógica  
FDA – Food and Drug Administration  
FI – Folheto Informativo  
IC – Intervalo de Confiança  
INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento  
MHRA – Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
OR – Odds ratio  
RAM – Reacção Adversa Medicamentosa  
RCM – Resumo das Características do Medicamento  
SNE – Sistemas de Notificação Espontânea  
SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância  
SNS – Serviço Nacional de Saúde  
SRAM – Sector de Reacções Adversas a Medicamentos (INFARMED)  
UE – União Europeia  
ULS – Unidades Locais de Saúde  
URF – Unidades Regionais de Farmacovigilância  
VAS – Visual Analogic Scale  
WHO – World Health Organization



## Resumo

**Introdução:** As Reacções Adversas Medicamentosas (RAMs) constituem um grave problema de Saúde Pública em termos da mortalidade e morbilidade provocadas, tendo também um impacto económico considerável nos Sistemas de Saúde. Os Sistemas de Notificação Espontânea de RAMs são considerados como o método de vigilância de medicamentos mais eficaz, sendo a sub-notificação de RAMs uma das suas maiores limitações. Em termos globais, foi estimado que apenas 6% de todas as reacções adversas são notificadas. Portugal apresenta uma taxa de notificação de RAMs relativamente baixa quando comparada com os países mais notificadores da Europa. São objectivos deste estudo: 1) caracterizar as atitudes e os comportamentos dos médicos, dos farmacêuticos e dos enfermeiros em Portugal Continental relativamente à notificação de RAMs; e 2) caracterizar a efectividade de intervenções educacionais destinadas a reduzir a sub-notificação de RAMs.

**Métodos:** Numa primeira fase será efectuado um estudo de caso-controlo em médicos, farmacêuticos e enfermeiros de Portugal Continental, a exercer actividade no Serviço Nacional de Saúde (SNS), de modo a caracterizar as suas atitudes e comportamentos relativamente à notificação de RAMs. Como casos serão considerados os Profissionais de Saúde que notificaram pelo menos uma RAM num determinado período e os controlos os Profissionais de Saúde que não notificaram qualquer RAM nesse mesmo período, sendo estes últimos seleccionados aleatoriamente. O estudo será conduzido através de um questionário de auto-resposta, em que as questões relativas às atitudes e comportamentos são baseadas nos “sete pecados mortais” de Inman. Será utilizada uma Escala Visual Analógica para registar as respostas, podendo estas ir de zero (totalmente em desacordo) até 10 (totalmente de acordo). Será utilizada uma análise de regressão logística para determinar o *odds ratio* ajustado ( $OR_{adj}$ ) da notificação de RAMs para uma mudança de exposição correspondente ao *range* interquartil para cada atitude.

Numa segunda fase, será efectuado ensaio aleatorizado controlado de *cluster*, para caracterizar a efectividade das intervenções educacionais realizadas sobre as causas identificadas na primeira parte do trabalho, com o intuito de reduzir a sub-notificação de RAMs. Com base em informação de 2007 foram identificados 43 *clusters* dispersos pelas várias Regiões de Saúde. As intervenções educacionais são compostas por uma apresentação com uma hora de duração complementada por um folheto recordatório. Serão ainda realizados dois sub-estudos, em que o

primeiro tentará caracterizar o efeito de contaminação entre Profissionais de Saúde e o segundo pretende caracterizar a duração do efeito das intervenções educacionais.

**Resultados a atingir:** Pretende-se, com a implementação deste projecto, aumentar o número de notificações de RAMs pelos médicos, farmacêuticos e enfermeiros em cerca de 110%, de modo a atingir-se uma taxa de notificação de aproximadamente 300 notificações por milhão de habitantes por ano (i.e., multiplicar por 2,1 o número notificações existentes).

**Palavras-chave:** Reacções Adversas Medicamentosas (RAMs); sub-notificação de RAMs; taxa de notificação de RAMs; atitudes e comportamentos; intervenções educacionais; Profissionais de Saúde.

## Abstract

**Introduction:** The Adverse Drug Reactions (ADRs) are a serious Public Health problem in terms of mortality and morbidity caused, being also an economic burden for the health systems. The Spontaneous Adverse Event Reporting Systems are considered as the most effective drug surveillance methods, in which the ADR under-reporting represents one of its biggest limitations. It was estimated that only 6% of all adverse reactions are notified globally. When comparing with high ADR reporting rate countries Portugal shows a low ADR reporting rate. This study aims to: 1) characterize the physicians, pharmacists and nurses attitudes and behaviours related to ADR under-reporting; 2) characterize the educational interventions effectiveness to decrease the ADRs under-reporting.

**Methods:** During a first phase a case-control study will be conducted in physicians, pharmacists and nurses in Continental Portugal working in the National Health System (NHS) in order to characterize their attitudes and behaviours related to ADR reporting. The Healthcare Professionals that have reported at least one ADR during a determined period will be considered as the cases and those that have not reported any ADR during the same period will be considered as the controls. The controls will be randomly selected. The study will be conducted through a self-administered questionnaire in which the questions related to the attitudes and behaviours are based in the Inmans's "seven mortal sins". A Visual Analogue Scale will be used to record the responses. The responses can range from 0 (totally disagree) to 10 (totally agree). Logistic regression will be used to determine the ADR reporting adjusted odds ratio (ORadj) for a change in the exposure corresponding to the interquartile range for each attitude.

In the second phase of the study a cluster-randomized controlled trial will be conducted to characterize the educational interventions effectiveness focused on the first phase identified causes with the aim to decrease the ADRs under-reporting. Based in 2007's information 43 clusters have been identified throughout the several Health Regions. The educational interventions are composed of one hour presentation complemented by an informational leaflet. Two sub-studies will be also conducted in which the first one will try to characterize the contamination effect between the Healthcare Professionals and the second to characterize the educational interventions effect duration.

**Outcome:** With the project implementation an increase of the ADR notifications performed by the physicians, pharmacists and nurses by 110% is aimed in order to obtain approximately 300 notifications per million habitants per year (i.e., multiply by 2,1 the existent notifications).

**Keywords:** Adverse Drug Reactions; Adverse Drug Reactions (ADRs); under-reporting of ADRs; attitudes and reporting behaviour; educational interventions; Healthcare Professionals.

## 1 Introdução

Os medicamentos devem ter uma acção terapêutica positiva sobre as doenças para as quais estão indicados, no entanto poderão também levar uma acção negativa através das reacções que provocam nos organismos dos indivíduos que os tomam, as chamadas Reacções Adversas Medicamentosas (RAMs). A sua ocorrência pode ser devida ao estado de saúde dos doentes, à sua doença, à sua idade, ao seu género ou a outras condições. Estas reacções poderão ser esperadas ou inesperadas consoante a fase do ciclo de vida e o grau de conhecimento do medicamento, podendo ser classificadas como graves ou não graves consoante o critério definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (ICH, 1994; ICH, 2003). A farmacovigilância é uma actividade da Saúde Pública que tem como um dos seus objectivos a análise e a gestão do risco dos medicamentos, uma vez colocados no mercado (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).

As Reacções Adversas Medicamentosas são um grave problema para a nossa sociedade e para a utilização do medicamento, constituindo um problema de Saúde Pública em termos de mortalidade, morbilidade, possuindo também um peso económico para os cuidados de saúde (LOPEZ-GONZALEZ, 2009; BACKSTROM, 2000). Em diferentes estudos a frequência de doentes admitidos nos hospitais com um efeito directo de RAMs, foi estimada entre 5 a 10%, segundo vários estudos efectuados nesta área (HALLAS, 1992; HALLAS, 1996; SMITH, 1996; BEIJER, 2002). As RAMs são uma causa comum de hospitalização, especialmente entre os idosos (BACKSTROM, 2000). Um estudo efectuado por Einarson (EINARSON, 1993) estimou uma frequência mais elevada para os doentes admitidos nos departamentos de medicina interna ou de clínica geriátrica, constituindo 15% de todos os casos admitidos nesses departamentos. A maior incidência de RAMs nos idosos e nos doentes crónicos poderá dever-se ao facto destes doentes poderem ter sobredosagens dos fármacos, como consequência da sua insuficiente eliminação, devida ao deficiente funcionamento dos órgãos depuradores (e.g., rins e fígado). Este tipo de doentes também têm uma maior probabilidade de sofrer as consequências das interacções medicamentosas, pois são frequentemente polimedicados.

Quando um medicamento novo é licenciado, a informação de segurança desse medicamento é geralmente limitada. Antes da sua aprovação, os medicamentos são normalmente avaliados, para uma indicação específica em ensaios clínicos de

relativa curta duração (e.g. até 2-5 anos) e envolvendo uma pequena amostra da população. A população dos estudos muitas vezes exclui doentes com condições médicas complicadas nomeadamente, aqueles que estão a receber medicação concomitante, as crianças e os idosos (PSATY, 2004; IOANNIDIS, 2001). Após a aprovação e comercialização de um medicamento, com o aumento da exposição (i.e., utilizado numa população mais alargada e durante um período mais longo), podem ocorrer reacções adversas medicamentosas não identificadas anteriormente (FIGUEIRAS, 2006) e outras, que tendo sido previamente identificadas, podem aumentar a sua frequência. A vigilância pós-comercialização é importante para a descoberta deste tipo de reacções. Os Sistemas de Notificação Espontânea (SNEs) de RAMs constituem o principal método de vigilância pós-comercialização dos medicamentos (EMERSON, 2001; STROM, 2004; STROM, 2000 em VAN GROOTHEEST, 2004).

Os sinais de RAMs que advêm da experiência da utilização de medicamentos pelos doentes, são principalmente notificados por médicos e farmacêuticos, constituindo o âmago da farmacovigilância. A notificação espontânea de suspeitas de RAMs pelos Profissionais de Saúde, seguida da sua avaliação e incorporação em bases de dados, permite uma avaliação contínua do rácio de risco-benefício de um determinado medicamento (LOPEZ-GONZALEZ, 2009). O Sistema de Notificação Espontânea (SNE), sendo o método mais utilizado para captar esses sinais (STROM, 2000 em VAN GROOTHEEST, 2004), caracteriza-se por incluir todos os medicamentos durante o seu ciclo de vida e por ser especialmente efectivo na detecção de reacções adversas inesperadas, raras e graves (LOPEZ-GONZALEZ, 2009; VAN GROOTHEEST, 2004). De facto, depois de os medicamentos serem comercializados, a notificação espontânea de RAMs é um dos métodos mais custo-effective na detecção de RAMs, porque é apenas activada na sequência da identificação de uma reacção adversa, dispensando a procura activa de situações anómalas. Em muitos países a notificação espontânea de RAMs representa o único método utilizado pelas autoridades de saúde nacionais, na vigilância dos medicamentos após a sua comercialização (BACKSTROM, 2000).

A sub-notificação de RAMs é a maior limitação dos Sistemas de Notificação Espontânea, tendo sido estimado que apenas 6% de todas as reacções adversas sejam notificadas. Esta elevada taxa de sub-notificação não permite uma adequada quantificação do risco, levando a um subsequente atraso excessivo no accionar do alerta de sinais, com as devidas implicações que daí advêm para a Saúde Pública

(LOPEZ-GONZALEZ, 2009), tendo como exemplo paradigmático o “caso da talidomida” (ver 2.2.1). Em Portugal a situação também não é diferente, tendo sido identificada em 1999 uma das taxas de notificação mais baixas da Europa (VAZ, 1999 em GOMES, 2001).

Desde que os Sistemas de Farmacovigilância foram criados e desenvolvidos nos anos 60 (e.g., no Reino Unido, nos EUA, na Holanda, etc.), que o problema da sub-notificação de RAMs foi identificado e que se tentam estudar e tomar medidas no sentido de facilitar o aumento das taxas de notificação. Algumas das medidas tomadas foram: a utilização de *Yellow Cards*; *Prescription Event Monitoring*; *Black Triangle* (ver 2.5.2.5); implementação de programas de formação específicos, a vários níveis; notificação electrónica por internet; inclusão de outros Profissionais de Saúde para além dos médicos; inclusão dos doentes nos sistemas de notificação de RAMs. As causas da sub-notificação desde há muito que são estudadas e conhecidas, sobretudo para a classe profissional dos médicos, podendo ser encontrados vários estudos efectuados nessa área (MILSTEIN, 1986; SCOTT, 1990; LEE, 1994; BELTON, 1995; GENERALI, 1995; INMAN, 1996; BELTON, 1997; COSENTINO, 1997; ELAND, 1999; FIGUEIRAS, 1999; GREEN, 1999a; GREEN, 1999b; WILLIAMS, 1999; BACKSTROM, 2000; SWEIS, 2000; GREEN, 2001; REHAN, 2002; HASFORD, 2002; VAN GROOTHEEST, 2002; HERDEIRO, 2004; HERDEIRO, 2005; HERDEIRO, 2006; EKMAN, 2009). No entanto, no que diz respeito ao estudo do efeito das medidas implementadas sobre as causas, no sentido de reduzir a sub-notificação, pouco é conhecido (KIMELBLATT, 1988; FINCHAM, 1989a; NAZARIO, 1994; SCOTT, 1990; McGETTIGAN, 1997; FIGUEIRAS, 2006; HERDEIRO, 2008).

O aumento do conhecimento das RAMs é também um importante instrumento de promoção racional e segura das práticas de prescrição. A farmacovigilância pode ajudar na prevenção de efeitos nefastos para a saúde e controlar os gastos em Saúde Pública. O conhecimento das RAMs pelos Profissionais de Saúde e pelos doentes pode contribuir significativamente para práticas de prescrição prudentes e sensíveis, e desta forma poder diminuir o peso que os efeitos adversos dos medicamentos têm nos sistemas de saúde. Assim, é da responsabilidade de todos os envolvidos, incluindo os doentes, aumentar o conhecimento sobre as RAMs (VAN GROOTHEEST, 2004). Este conhecimento torna-se ainda mais relevante quando já foi demonstrado que metade de todos os acontecimentos adversos são evitáveis (KANJANARAT, 2003; HALLAS, 1990).

Este trabalho, enquadrado no âmbito do Projecto de Investigação do X Curso de Mestrado em Saúde Pública, pretende apresentar uma proposta de investigação sobre o efeito da implementação de medidas de combate à sub-notificação de RAMs em Portugal Continental. Para tal, irão ser desenvolvidas duas fases de investigação distintas: i) um estudo observacional de tipo caso-controlo para avaliar as causas da sub-notificação nas várias regiões de Portugal Continental, entre os vários grupos profissionais autorizados notificar RAMs; ii) um ensaio aleatorizado, controlado de *cluster* para avaliar o efeito de intervenções educacionais sobre as causas identificadas na primeira fase do estudo, por grupo profissional e por Região de Saúde.



## **2 Enquadramento da questão**

### **2.1 Impacto das Reacções Adversas Medicamentosas nos sistemas de saúde e na Saúde Pública**

É conhecido o elevado impacto que as RAMs têm nos sistemas de saúde e na Saúde Pública das populações. As RAMs são uma importante causa de morbilidade e mortalidade e da sua ocorrência resulta um aumento do uso dos serviços de saúde nos países desenvolvidos (LAZAROU, 1998; EINARSON, 1993). Consequentemente, a sua ocorrência causa também custos financeiros adicionais para os sistemas de saúde (PIRMOHAMED, 1998; JOHNSON, 1995). De facto, as RAMs aumentam o nível da utilização de recursos de saúde (humanos e materiais), e.g., utilização de camas ou prolongamento da utilização de camas, utilização de Profissionais de Saúde no tratamento das RAMs, utilização de medicação, etc., e os custos económicos que daí advêm.

Vários estudos têm sido efectuados para investigar qual o impacto que essas RAMs provocam nos sistemas de saúde dos países desenvolvidos. No entanto, a maioria dos estudos foca-se no ambiente hospitalar, sendo difícil obter informação equivalente para o ambulatório. Os valores estimados para a proporção de admissões hospitalares varia de estudo para estudo, consoante as metodologias e as populações hospitalares estudadas, mas valores entre 5 a 10% são frequentemente referidos na literatura (BERGMAN, 1981; HALLAS, 1992; EINARSON, 1993; HALLAS, 1996; SMITH, 1996; L A VAN DEN BERNT, 1999; MJORNDAL, 1999; POUYANNE, 2000; BEIJER, 2002; PIRMOHAMED, 2004).

Backstrom observou que as RAMs são uma causa comum de hospitalização, especialmente entre os idosos (BACKSTROM, 2000). Num estudo efectuado por Einarson (EINARSON, 1993) foi estimada uma frequência mais elevada do que a “normal” (5-10%) nos doentes admitidos nos departamentos de medicina interna ou de clínica geriátrica, constituindo 15% de todos os casos admitidos nesses departamentos.

Herdeiro em 2005, também referiu o grande impacto que as RAMs tem na prática hospitalar, indicando que alguns autores afirmam que mais de 6% de todas as admissões hospitalares são devidas a RAMs (PIRMOHAMED, 2004), enquanto que outros autores referem que 30% dos doentes hospitalizados sofrem de RAM

(EINARSON, 1993; BEIJER, 2002; PIRMOHAMED, 2004), com o subsequente aumento dos custos dos serviços de saúde (BATES, 2001; RODRIGUES-MONGUIO, 2003) e da mortalidade (CLASSEN, 1997).

Segundo Pirmohamed (PIRMOHAMED, 2004), existem enormes custos humanos e económicos relativos a RAMs de medicamentos prescritos. No Reino Unido foi estimado que cerca de 6,5% das admissões hospitalares foram devidas a RAMs, das quais cerca de  $\frac{3}{4}$  poderiam ter sido evitadas. Este autor verificou ainda que dos doentes admitidos com RAMs, cerca de 2,3% morreram dessa causa. O mesmo autor, estimou que o número e a gravidade das RAMs nos cuidados de saúde primários poderiam ser equivalentes aos evidenciados pelos hospitais e no seu estudo estimou um custo anual de 466 milhões de libras (£) para o National Health Service (NHS), o serviço nacional de saúde do Reino Unido (PIRMOHAMED, 2004).

Uma revisão sistemática efectuada no Reino Unido constatou que as RAMs eram responsáveis por 7% das admissões hospitalares, o que equivale a 1 em 10 camas / dia nos hospitais (WIFFEN, 2002).

Num estudo de meta-análise realizado nos EUA, em doentes já hospitalizados em hospitais americanos, a incidência de RAMs graves foi de 6,7% e de RAMs fatais de 0,32%, situando as RAMs entre a 4ª e a 6ª causa de morte nos EUA (LAZAROU, 1998).

Não foram encontrados estudos em Portugal que avaliassem o impacto das RAMs no seu Serviço Nacional de Saúde, no entanto o panorama não deverá ser muito diferente do encontrado em outros países.

## **2.2 Os Sistemas de Farmacovigilância**

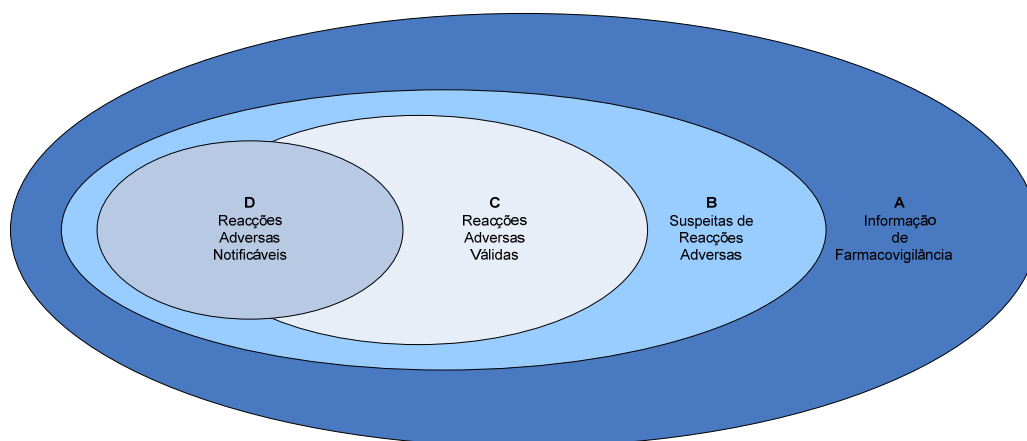
Os sistemas de vigilância constituem uma área importante da Saúde Pública, nomeadamente os sistemas de Vigilância em Saúde Pública. Estes sistemas podem ser definidos como a contínua recolha, análise e interpretação sistemática de informação, relacionada com agentes e factores de risco, exposições, eventos de saúde, essenciais para o planeamento, implementação e avaliação da prática da Saúde Pública, integrada com a disseminação atempada dessa informação por aqueles responsáveis pela prevenção e controle (CDC, 2009). Os sistemas de Vigilância em Saúde Pública têm como principais objectivos a avaliação do estado

de Saúde Pública, definir prioridades em Saúde Pública, avaliar programas e estimular a investigação, podendo ser utilizados para estimar magnitudes de problemas, determinar distribuições geográficas de doenças, “tirar um retrato” da história natural das doenças, detectar epidemias/definir problemas, gerar hipóteses e estimular a investigação, avaliar medidas de controle, monitorizar alterações dos agentes infecciosos, detectar alterações das práticas em saúde e facilitar o planeamento. São várias as entidades que desempenham actividades nesta área, como por exemplo o CDC nos EUA, o Health-EU na UE e a OMS em termos globais.

Em Portugal, a Direcção Geral de Saúde, o Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, os serviços de Saúde Pública sedeados nas Administrações Regionais de Saúde e os serviços de Saúde Pública sedeados nos Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES) ou nas Unidades Locais de Saúde (ULS) são as entidades responsáveis pelas actividades de Vigilância em Saúde Pública (Lei 81/2009). Exemplo de uma das actividades desenvolvidas é o programa de notificação obrigatória de doenças transmissíveis e outros riscos em Saúde Pública. A Lei 81/2009, recentemente implementada (i.e., Agosto de 2009), vem regulamentar e instituir um Sistema de Vigilância em Saúde Pública, que já existia anteriormente mas que ainda não estava regulamentado.

A farmacovigilância constitui uma área específica da Vigilância em Saúde Pública, podendo ser definida como a ciência e as actividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com os medicamentos. Recentemente este conceito foi alargado a produtos de cosmética, medicina tradicional e complementar, produtos do sangue, biológicos, dispositivos médicos e vacinas (WHO, 2002b).

A potencial informação de Farmacovigilância existente é enorme, no entanto apenas uma pequena porção dessa informação é notificada para as autoridades regulamentares. A Figura 1 pretende ilustrar que de toda a informação de Farmacovigilância existente (A) apenas alguma é que é identificada como contendo suspeitas de Reacções Adversas (B). Destas suspeitas identificadas somente uma parte poderá conter Reacções Adversas consideradas como válidas (C). As Reacções Adversas notificáveis (D) poderão ser provenientes do grupo B ou C. Destas só uma pequena parte será efectivamente notificada às autoridades.



**Figura 1** – Diagrama de Venn. Fonte: MHRA, 2009.

Apesar de ser desejável uma maior notificação de Reações Adversas, com base na informação existente (Figura 1), uma questão importante a considerar quando se notificam RAMs é que as notificações necessitam de conter informação suficiente para permitir uma avaliação precisa e bem fundamentada da relação entre a suspeita de Reacção Adversa Medicamentosa e o medicamento em questão (i.e., uma correcta avaliação da causalidade) (MEYBOOM, 1997). Assim, é preferível ter um número limitado de notificações de qualidade, a uma grande quantidade de notificações pouco especificadas e de reduzida qualidade (VAN GROOTHEEST, 2004).

### 2.2.1 Organização Mundial de Saúde

Ao longo dos anos a Organização Mundial de Saúde tem tido um papel fundamental na implementação dos Sistemas de Farmacovigilância em termos internacionais, nomeadamente com a tomada de várias iniciativas como:

- Os primeiros esforços internacionais relacionados com a abordagem das questões de segurança dos medicamentos de uma forma sistemática, foram iniciados após a tragédia da talidomida ocorrida em 1961. Nesta altura foi detectado que, como resultado da exposição *in utero* de um medicamento não seguro, promovido para a utilização em grávidas com o intuito de diminuir as sensações de náusea durante gravidez, nasceram milhares de crianças congenitamente deformadas. Como resultado, em 1963, foi adoptada uma resolução na 16ª Assembleia Geral da OMS, que reafirmava a necessidade de uma acção mais antecipada relativamente a uma rápida disseminação da

informação das Reacções Adversas Medicamentosas, que resultou na criação do Projecto-piloto de Investigação da OMS para a Monitorização Internacional dos Medicamentos (em 1968), em que dez países a operar com Sistemas Nacionais de Notificação decidiram colaborar, sob os auspícios da OMS. O propósito era desenvolver um sistema, aplicável internacionalmente, para detectar efeitos adversos desconhecidos ou pouco compreendidos de medicamentos (WHO, 2002b);

- Em 1971, uma resolução da 20ª Assembleia Geral da OMS lançava as bases do Programa da OMS para Monitorização Internacional dos Medicamentos (WHO, 1972);
- Em 1972 foi publicado um relatório que deu origem ao actual sistema internacional de monitorização dos centros nacionais a colaborar no programa da OMS (OLSSON, 1998; WHO, 2002b);
- Em 1973, uma resolução da Assembleia Geral da OMS a apoiar o relatório de 1972 enfatizou a importância da troca de informação relativa às RAMs (WHO, 1973);
- Em 2000 foi publicada “Safety Monitoring of Medicinal Products: The Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre” (UMC, 2000);
- Em 2002 foi publicada “Safety Monitoring of Medicinal Products: The Importance of Pharmacovigilance” (WHO, 2002b);
- Em 2002 foi publicada “Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions” (WHO, 2002a).

O Programa da OMS para a Monitorização Internacional dos Medicamentos (*WHO Programme for International Drug Monitoring*) é coordenado a partir de Genebra pela Equipa de Garantia de Qualidade e Segurança dos Medicamentos (*Quality Assurance and Safety of Medicines Team*), que faz parte do Departamento de Drogas Essenciais e de Política do Medicamento (Department of Essential Drugs and Medicines Policy). O Centro de Monitorização de Uppsala (Uppsala Monitoring Centre (UMC)) tem a responsabilidade operacional do programa da OMS, mantendo a base de dados internacional das RAMs recebidas pelos Centros Nacionais (VAN GROOTHEEST, 2004).

A base de dados internacional de informação de segurança de medicamentos da OMS denomina-se VigiBase, sendo um ponto fulcral independente da farmacovigilância global desde 1978. Os dados são recolhidos a partir dos países

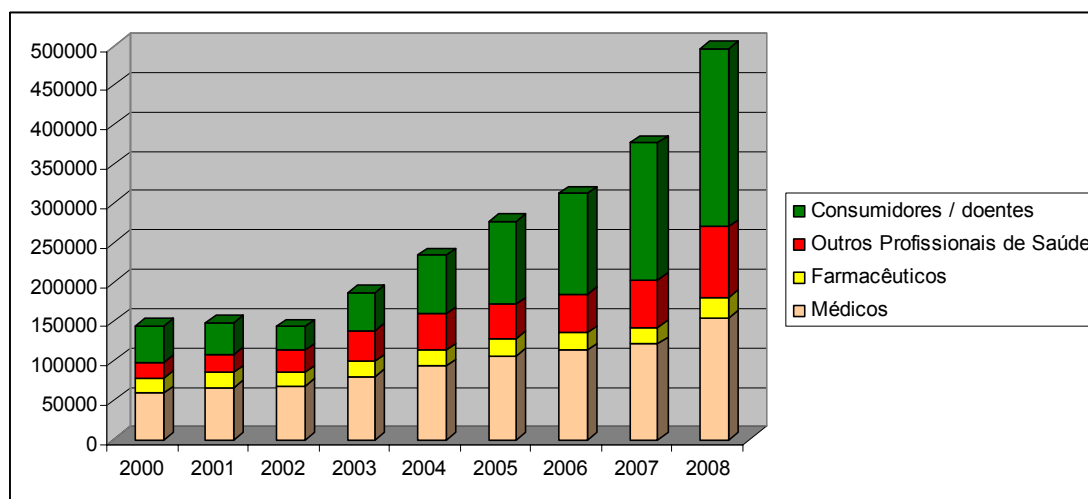
participantes no Programa da OMS para a Monitorização Internacional dos Medicamentos. Em Janeiro de 2009, haviam 90 países a participar neste programa. Os países membros têm acesso aos dados recolhidos e podem analisá-los de forma a investigar potenciais sinais de RAMs, estando também disponíveis estatísticas e listagens para as companhias farmacêuticas e instituições académicas. A VigiBase integra mais de 4,7 milhões de casos, aos quais são adicionados cerca de 100.000 novos casos a cada três meses. Todos estes casos estão disponíveis a qualquer profissional de saúde (e.g., médicos, dentistas, enfermeiros, farmacêuticos) (UMC, 2009).

A informação da base de dados está disponível para num leque alargado de serviços, que vão desde uma análise estatística avançada até à simples recuperação do relatório de um caso. Os serviços são utilizados pelas companhias farmacêuticas para obtenção de informação global e comparação do perfil da RAM do seu medicamento com o de outros medicamentos. Também são utilizados em outras áreas como geração de sinal (i.e., sinais de possíveis reacções adversas inesperadas ou alterações da gravidade, das características ou da frequência das reacções adversas esperadas, que possam advir de qualquer fonte, incluindo dados pré-clínicos e clínicos (e.g., notificações espontâneas de Profissionais de Saúde ou consumidores/doentes, estudos epidemiológicos, ensaios clínicos) e de literatura científica ou leiga publicada), a actualização de *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) (i.e., actualização da informação relativa à experiência de utilização dos medicamentos em termos de segurança, num determinado período) e na comparação de relatórios de outras bases de dados (e.g., bases de dados das companhias farmacêuticas) (UMC, 2009).

### **2.2.2 FDA**

Nos Estados Unidos da América a notificação de acontecimentos adversos é voluntária. A FDA (*Food and Drug Administration*), como autoridade reguladora do medicamento, recebe notificações de acontecimentos adversos efectuadas directamente pelos Profissionais de Saúde (e.g., médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros) e pelos consumidores (e.g., doentes, familiares de doentes, advogados e outros). Os Profissionais de Saúde e os consumidores também podem notificar esses acontecimentos adversos para os fabricantes dos medicamentos (i.e., companhias farmacêuticas). Se uma companhia farmacêutica receber uma notificação de um acontecimento adverso é requerido a essa companhia que notifique a FDA de acordo com o especificado nos regulamentos (FDA, 2009).

O AERS (*Adverse Event Reporting System*) é a base de dados de vigilância utilizada pela FDA, na detecção de problemas de segurança dos medicamentos após a sua comercialização. Esta base de dados é utilizada para encontrar novas questões de segurança que possam estar relacionadas com um medicamento comercializado, de modo a avaliar o cumprimento dos regulamentos pelos fabricantes e responder a pedidos de informação externos. As notificações são avaliadas por clínicos do *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) e do *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER) para monitorizar a segurança dos medicamentos após a sua aprovação pela FDA. Se forem identificadas potenciais questões de segurança no AERS, poderão ser conduzidas mais avaliações que podem incluir estudos epidemiológicos. Baseada na avaliação das potenciais questões de segurança, a FDA pode tomar acções regulamentares com o intuito de melhorar a segurança dos medicamentos e de proteger a Saúde Pública, nomeadamente, actualizar a informação de *labeling* do medicamento (e.g., US Product Information (PI)), restringir o uso do medicamento, comunicar ao público nova informação de segurança ou retirar o medicamento do mercado. O AERS contém mais de quatro milhões de notificações de acontecimentos adversos, incluindo dados desde 1969 até ao presente (FDA, 2009). Actualmente é possível notificar acontecimentos adversos electronicamente para a FDA.



**Figura 2** – Notificação de RAMs para a FDA (2000-2008). Fonte: FDA, 2009.

Na Figura 2 pode-se observar a evolução da notificação de acontecimentos adversos para a FDA, no período de 2000 a 2008. É importante referir que em 2008 foram notificados quase 500.000 acontecimentos adversos, dos quais a maioria foi efectuada por consumidores/doentes tendo tido os farmacêuticos uma contribuição reduzida quando comparada com os outros grupos.

### 2.2.3 O Sistema Nacional de Farmacovigilância

Na maioria dos países europeus, os sistemas nacionais de farmacovigilância foram introduzidos nos anos 90 (LOPEZ-GONZALEZ, 2009), apesar de existirem países com uma longa experiência como a Holanda, o Reino Unido, os Estados Unidos da América e a Suécia. Na Europa, a Holanda foi o primeiro país a criar um Centro Nacional de Farmacovigilância, em 1963 (INFARMED, 2003).

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, como consequência da adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia (CEE), antiga denominação da actual União Europeia. O Decreto-Lei No. 72/91, que transpôs para a legislação nacional as Directivas Europeias relativas aos medicamentos, estabelecia no ponto 1 do artigo 94, com a redacção que lhe foi dada pelo Decreto-Lei No. 272/95, de 23 de Outubro: “Os titulares de AIM, médicos, directores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar ao INFARMED as reacções adversas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos”. A organização inicial do sistema foi definida no Despacho Normativo No. 107/92, de 27 de Junho. No entanto, o seu regulamento apenas foi aprovado em 1999 pela publicação da portaria No. 605/99, de 5 de Agosto. (CORREA-NUNES, 1998; GOMES, 2001; INFARMED, 2003).

Desde o início da sua criação, em 1992, até à actualidade, o sistema foi-se desenvolvendo e sofrendo alterações.

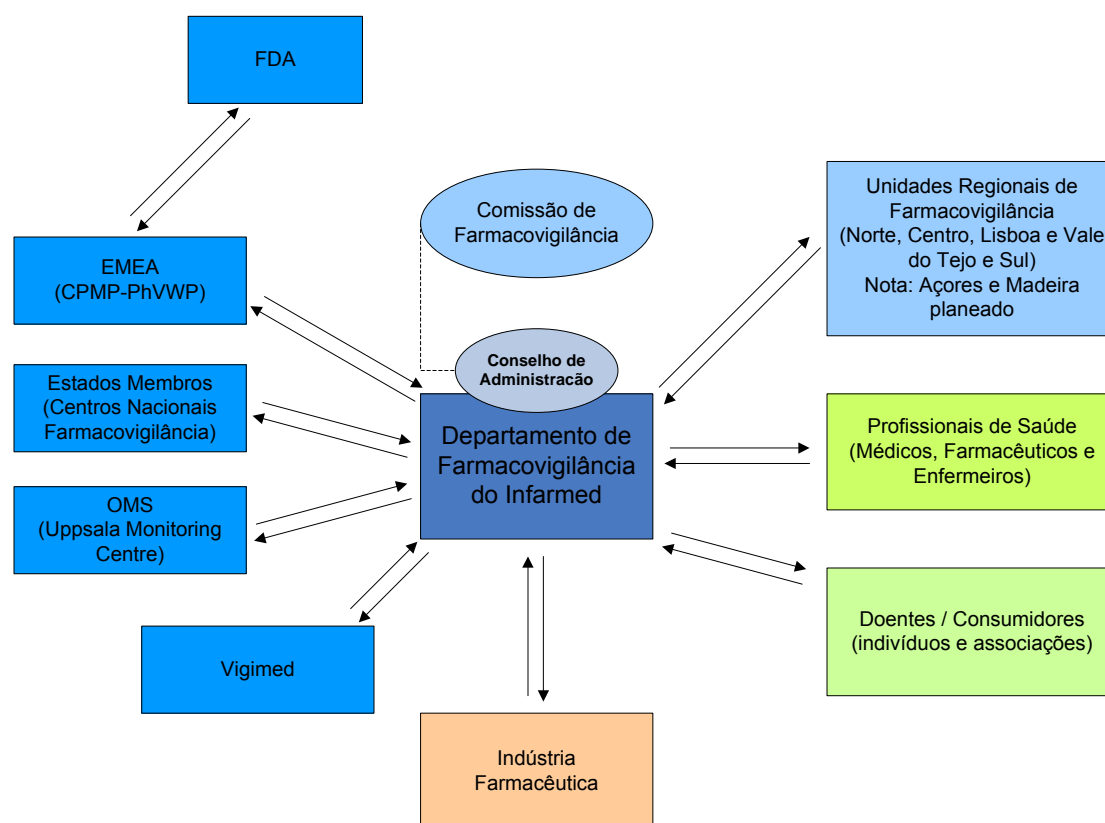
#### O SNF caracteriza-se por:

- Ser um sistema considerado como descentralizado;
- Basear o seu funcionamento na notificação espontânea de suspeitas de reacções adversas a medicamentos pelos Profissionais de Saúde;
- Recomendar apenas a notificação das reacções adversas graves e/ou não descritas no RCM;
- A maioria das notificações ser enviada pelos notificadores directamente ao Departamento de Farmacovigilância do INFARMED (centro coordenador) ou através das Unidades Regionais de Farmacovigilância;
- As notificações recebidas serem processadas e analisadas pelas diferentes Unidades e registadas numa base de dados central;
- A atribuição da causalidade ser efectuada, normalmente, no momento da recepção para todas as notificações graves ou não descritas;



- Os notificadores receberem informação de retorno, de acordo com o parecer dos peritos, relativamente ao nexo de causalidade entre a reacção notificada e o(s) medicamento(s) suspeito(s);
- Comunicar aos Profissionais de Saúde e aos próprios utilizadores/consumidores as medidas de segurança adoptadas ou a adoptar, através do “Boletim de Farmacovigilância”, o sistema de cartas aos profissionais (*Dear Doctor Letter*) e no sítio do INFARMED na internet.

Ao longo dos anos, o SNF foi sofrendo alterações até ao actual modelo, constituído por uma rede integrada de componentes nacionais que se interligam com uma rede internacional de informação de segurança. Na Figura 2 pode observar-se uma representação esquemática dessas redes.



**Figura 3** – Representação esquemática do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e sua interligação com a rede europeia e mundial de informação de segurança. Fonte: INFARMED, 2003.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância é constituído por:

#### Departamento de Farmacovigilância do INFARMED

Este departamento do INFARMED coordena o SNF em articulação com as Unidades Regionais de Farmacovigilância e define os princípios e as normas que regem o seu funcionamento. Também é sua responsabilidade: a recolha, avaliação e divulgação da informação sobre as suspeitas de reacções adversas; a análise das relações de causalidade entre os medicamentos e as RAMs ocorridas; a articulação com os sistemas de informação nacionais e internacionais; a ligação com os grupos de farmacovigilância da EMEA e com outras agências do medicamento (e.g., Centros Nacionais de Farmacovigilância); a proposta e implementação de medidas de segurança; assegurar a divulgação da informação urgente de segurança aos Profissionais de Saúde e ao público; a coordenação e divulgação do Boletim de Farmacovigilância.

#### Unidades Regionais de Farmacovigilância

Entidades com autonomia técnica e administrativa, muitas vezes associadas a Universidades, que exercem a sua actividade em estreita colaboração com o Departamento de Farmacovigilância. As principais funções das Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) são: divulgação do SNF junto dos Profissionais de Saúde; formação específica de actividades de farmacovigilância aos Profissionais de Saúde; colheita, tratamento, validação e registo das notificações espontâneas de RAMs recebidas. Outras funções previstas são a investigação e o ensino da farmacovigilância, farmacoterapia e farmacoepidemiologia.

Actualmente existem 4 URFs cobrindo todo o território nacional com a excepção da Madeira e dos Açores, embora esteja planeada a abertura de URFs nestas zonas do país – Unidade do Norte, Unidade do Centro, Unidade de Lisboa e Vale do Tejo e Unidade do Sul.

#### Profissionais de Saúde

Em Portugal, os médicos, os farmacêuticos e os enfermeiros estão autorizados a notificar RAMs directamente para o INFARMED.

### Comissão de Farmacovigilância

Órgão consultivo do Conselho de Administração do INFARMED para as questões de segurança com medicamentos. Tem tido um papel importante no desenvolvimento do SNF e esteve activamente envolvida nas principais questões de segurança com medicamentos.

### Indústria Farmacêutica

Responsáveis pela introdução dos medicamentos no mercado e pela sua monitorização constante, tem que notificar ao INFARMED todas as reacções adversas graves ou não descritas de que tenha conhecimento e apresentar regularmente Relatórios Periódicos de Segurança.

### Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão de medicamentos

O SNF articula-se com o sistema europeu de monitorização de segurança de medicamentos, nomeadamente através do Comité das Especialidades Farmacêuticas (CPMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e do Grupo de Farmacovigilância (Pharmacovigilance Working Party – PhVWP).

### Organização Mundial de Saúde

Portugal contribui com informação de segurança para a OMS, através do Centro de Monitorização de Uppsala (UMC) (ver 2.2.1).

### Vigimed

O INFARMED, através do SNF, colabora com o sistema de troca de informação de segurança a nível mundial Vigimed.

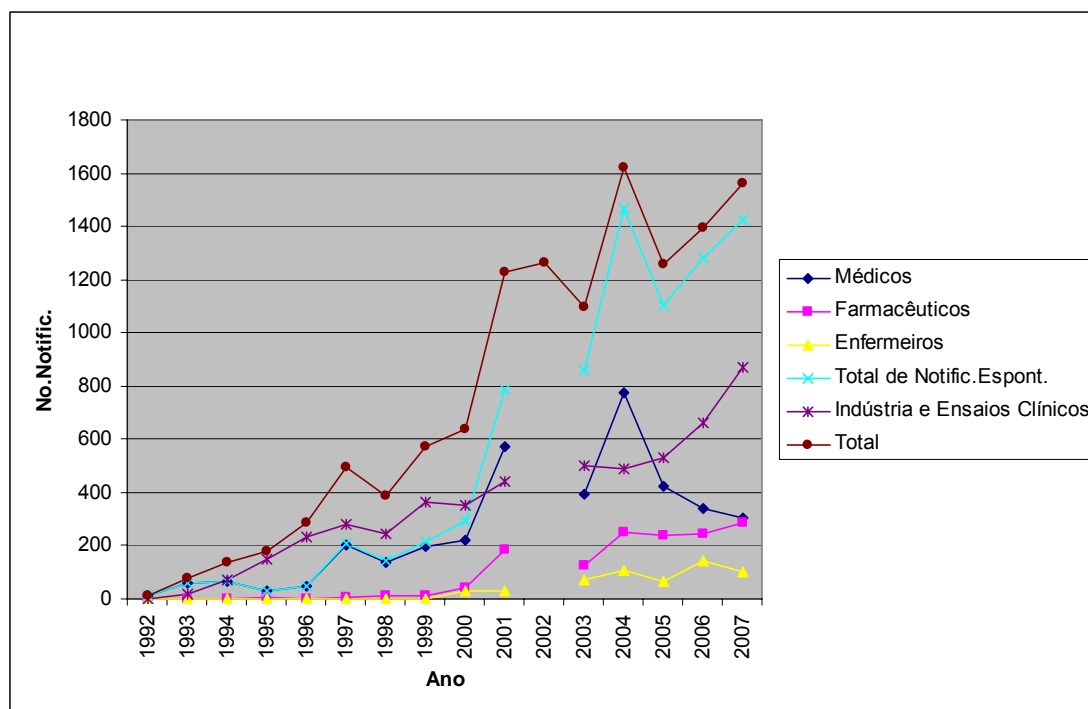
No Quadro 1 é possível posicionar Portugal entre 11 países da UE, relativamente à notificação de RAMs no ano de 2004. Nesse ano foram recebidas 1728 notificações de RAMs pelo INFARMED e Portugal teve uma taxa de notificação de 164,01 notificações por milhão de habitantes por ano. Este valor da taxa de notificação coloca Portugal à frente de países que entraram mais recentemente na UE (e.g.,

Estónia, Hungria e Malta), mas representando cerca de metade das taxas de países mais notificadores (e.g., Suécia, Holanda, França e Irlanda).

**Quadro 1** – Tabela comparativa do número de notificações de RAMs recebidas pelas Autoridades Regulamentares de 11 países da UE no ano de 2004 e respectivas taxas de notificação por vendas e por milhão de habitantes. ND – Não disponível. Fonte: Fraunhofer ISI, 2006.

País	No.notificações recebidas em 2004	Taxa de notificação total por vendas em US\$	Taxa de notificação total em 2004 por milhão de habitantes
Bélgica	2945	9,26	283,27
Alemanha (BFARM)	15750	38,6	190,84
Alemanha (PEI)	3376	8,27	40,91
Estónia	61	nd <sup>a</sup>	45,15
Irlanda	1727	6,67	428,78
França	20116	35,29	335,82
Hungria	234	0,79	23,13
Itália	6350	13,12	109,69
Malta	32	nd <sup>a</sup>	80,02
Holanda	5050	18,3	310,62
Portugal	1728	5,69	164,01
Suécia	4124	12,53	459,46
<b>Média de todos os países</b>	<b>1421</b>	<b>8,27</b>	<b>152,93</b>

a) nd – Não disponível.



**Figura 4** – Notificação de RAMs em Portugal (1992-2007). Fonte: Infarmed, 2003.

A Figura 4 mostra a evolução das notificações de RAMs para o INFARMED, desde que o Sistema Nacional de Farmacovigilância foi instituído em Portugal, em 1993. É notório o aumento das notificações, sendo de salientar uma aparente diminuição das notificações efectuadas por médicos a partir de 2004 e o crescimento sustentado das notificações dos farmacêuticos a partir de 1999. Os enfermeiros, embora tenham iniciado a notificação de RAMs no fim dos anos 90 continuam a notificar pouco. Refira-se ainda a contribuição das companhias farmacêuticas para o Sistema Nacional de Farmacovigilância, sendo o maior contribuidor de notificações. (A inexistência de notificações de RAMs no ano de 2002 deve-se ao facto de não terem sido encontradas referências com essa informação.)

### **2.3 Os Sistemas de Notificação Espontânea**

A aprovação de um medicamento e a sua disponibilização no mercado constituem um processo muito complicado e moroso, podendo demorar entre 10 a 15 anos e por vezes mais, sem que se tenha a certeza do seu sucesso quer em termos comerciais, quer em termos eficiência no tratamento, quer em termos da sua segurança. Um medicamento antes de ser aprovado, passa por um longo processo de desenvolvimento, que inclui várias fases com características diferentes, podendo algumas delas ocorrer em simultâneo, onde se efectuam estudos para avaliar a eficácia e segurança do medicamento. Existem duas fases distintas, uma Fase Pré-Clínica – Inclui uma fase exploratória de moléculas e formulações, e uma fase de experimentação *in vitro* e *in vivo* (i.e., modelos animais) e uma Fase Clínica que inclui Fase I – ensaios em voluntários saudáveis com um número reduzido de indivíduos (e.g., 4-10 indivíduos); Fase II – primeiros ensaios em doentes, visando determinar os limites de dosagem; e Fase III – estudos de eficácia e segurança para uma determinada indicação (INFARMED, 2003). Os estudos conduzidos na Fase Clínica são denominados Ensaios Clínicos. A informação de segurança obtida durante este período é bastante limitada, pois os ensaios clínicos são efectuados em populações relativamente pequenas, por períodos de tempo relativamente curtos, para indicações específicas, não incluindo muitas vezes determinados grupos populacionais como crianças, grávidas e idosos. De facto, quando os medicamentos iniciam a sua comercialização, vai existir um aumento do número e tipo de doentes expostos, incluindo aqueles com múltiplas patologias e submetidos a terapêuticas concomitantes (INFARMED, 2003). Este aumento vai por sua vez aumentar a frequência e o volume de RAMs, nomeadamente aquelas que não tinham sido detectadas, uma vez que a exposição aos medicamentos passa a ser muito maior.

Após a aprovação e comercialização dos medicamentos, podem ser efectuados outros estudos e técnicas com vista à obtenção de mais informação de segurança, nomeadamente: estudos de Fase IV – ensaios clínicos conduzidos para as indicações aprovadas em populações mais alargadas; estudos de notificação estimulada; técnicas de monitorização activa (i.e., centros sentinela, monitorização dos eventos dos medicamentos (*drug event monitoring*) e registos); estudos observacionais comparativos (i.e., estudos transversais; estudos de caso-controlo, estudos de coorte); estudos clínicos focados em determinado problema (e.g., condição clínica específica) e estudos descritivos (i.e., estudos de História Natural da Doença, estudos de utilização do medicamento) (ICH, 2004). A realização destes estudos pode resultar de compromissos tomados pelos detentores da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para com as autoridades regulamentares aquando da aprovação dos medicamentos ou de medidas incluídas nos Planos de Gestão de Risco dos mesmos. Apesar da disponibilidade e utilização das técnicas e estudos anteriormente referidas, a notificação espontânea de reacções adversas medicamentosas (RAMs) ainda constitui um dos métodos mais efectivos na detecção de novas reacções a medicamentos recentemente introduzidos no mercado e de reacções graves (BACKSTROM, 2002).

Os primórdios do que viriam a ser os Sistemas de Notificação Espontânea (SNE), remontam ao fim do Sec. XIX, em Inglaterra, quando foi formada uma comissão destinada a estimular a notificação de mortes relacionadas com anestésicos por médicos, como consequência de uma morte ocorrida com uma jovem submetida a uma anestesia geral com clorofórmio. Esse agente anestésico tinha sido introduzido na prática clínica um ano antes por provocar menos náuseas e vómitos do que o éter (INFARMED, 2003). Na actualidade, os SNEs consistem na notificação voluntária ou compulsiva, pelos Profissionais de Saúde e pelos doentes (em alguns países), às autoridades regulamentares e às companhias farmacêuticas, de RAMs observadas no decurso da sua prática diária.

Os Sistemas de Notificação Espontânea de RAMs são os pilares de uma sólida vigilância dos riscos inerentes da utilização dos medicamentos, após a sua comercialização (HERDEIRO, 2005), sendo o mais importante método de vigilância de medicamentos (HERDEIRO, 2008). O principal objectivo da utilização de um SNE é a detecção de RAMs graves e inesperadas, para os medicamentos recentemente aprovados e alertar para potenciais sinais relativos a esses medicamentos (BACKSTROM, 2000). Este tipo de sistemas são essencialmente desenhados para

obter uma rápida detecção de RAMs raras ou inesperadas e de RAMs graves (VAN GROOTHEEST, 2004), criando assim a hipótese de serem estudadas posteriormente em estudos específicos de segurança (e.g., epidemiológicos) (COSENTINO, 1997; MCGETTIGAN, 1997; MEYBOOM, 1999). Estes sistemas também permitem a obtenção de estimativas fiáveis de toxicidade comparada entre medicamentos pertencentes à mesma classe terapêutica e a monitorização contínua de dados de segurança (INFARMED, 2003). Casos recentes de medicamentos retirados do mercado por questões de segurança, vieram alertar para as preocupações existentes relativamente à monitorização da segurança dos medicamentos (COUZIN, 2005; FONTANAROSA, 2004) e destacar a importância da vigilância pós-comercialização (FIGUEIRAS, 2006).

Muitos SNEs adoptaram uma abordagem estatística para geração de potenciais sinais de RAMs (e.g., *Proportional Reporting Ratios* (PRR)) (BEGAUD, 1994), que essencialmente comparam a proporção de uma RAM a um determinado medicamento numa base de dados do SNE, com a proporção dessa RAM em relação a todos os medicamentos na base de dados. Estas técnicas têm a vantagem de eliminar a necessidade da informação do denominador e, se a base de dados for suficientemente grande, também pode neutralizar alguns dos problemas associados a variações desconhecidas na sub-notificação. O mérito destas técnicas no contexto da sub-notificação de RAMs são debatidas em vários artigos mas continuam a não ser claras (BEGAUD, 1991; TUBERT-BITTER, 1996; VAN DER HEIJDEN, 2002).

### **Vantagens e desvantagens dos Sistemas de Notificação Espontânea**

As maiores vantagens dos Sistemas de Notificação Espontânea são, como referido anteriormente: 1) a rápida detecção de RAMs raras ou inesperadas e de RAMs graves de medicamentos após a sua comercialização (BACKSTROM, 2000; VAN GROOTHEEST, 2004b); 2) ser o mais importante método de vigilância de medicamentos (HERDEIRO, 2008). De facto, a notificação voluntária de RAMs é um dos mais versáteis sistemas de farmacovigilância porque, de entre outras vantagens, cobre toda a população e inclui todos os medicamentos durante todo o seu período de comercialização (HERDEIRO, 2006; VAN GROOTHEEST, 2004b). Anónimo, 1996 em INFARMED, 2003), é mais abrangente e aponta como vantagens dos SNEs: permitir a monitorização em grande escala, ser um método simples e económico, abranger todos os medicamentos durante todo o ciclo de vida, não interferir com os hábitos de prescrição, permitir identificar factores de risco, ser o

método mais eficaz para a detecção de efeitos adversos graves e raros não identificados nos ensaios clínicos e permitir a detecção precoce de sinais.

Segundo Hazell (HAZELL, 2006) as limitações dos SNEs prendem-se com a quantificação do risco e com o facto de ter possuir um numerador pouco preciso, sujeito a desvios de notificação como consequência da sub-notificação de RAMs. Também segundo este autor a qualidade das notificações espontâneas é muito importante para uma correcta avaliação dos sinais de segurança dos medicamentos. A fraca qualidade ou informação insuficiente das notificações, pode levar a que detalhes importantes de avaliação da causalidade possam ser perdidos e que algumas RAMs possam ser confundidas com doenças concomitantes, medicação concomitante ou outros factores. As notificações de baixa qualidade poderão levar à existência de “ruído” na base de dados, podendo tornar a geração de sinal difícil ou impossível, ou mesmo gerar falsos sinais positivos (HAZELL, 2006). Araújo (INFARMED, 2003) também parece estar em concordância com Hazell ao considerar a dificuldade reconhecimento do efeito adverso, a sub-notificação, a existência de factores de confundimento, a dificuldade de cálculo da população exposta (denominador impreciso ou inexistente), as notificações de fraca qualidade, a incapacidade de detecção de RAMs com manifestações clínicas semelhantes às das doenças com elevada prevalência na população em geral e a incapacidade de detecção de RAMs que ocorrem muito tempo depois da exposição aos medicamentos, como as principais desvantagens deste sistema.

Os Sistemas de Notificação Espontânea de RAMs operam nos países mais desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento. Normalmente são coordenados por uma agência central ou regional, e.g., Agência Regulamentar. Em alguns países com a Suécia, a França e a Itália a notificação é compulsiva (BACKSTROM, 2000; WALLER e BAHRI, 2002 em HAZELL, 2006), em países como Portugal, Espanha, Holanda e EUA (FRAUNHOFER ISI, 2006) a notificação é voluntária e em países como o Reino Unido a notificação é obrigatória para os medicamentos recentemente introduzidos no mercado (BELTON, 1995).



## **A experiência da Suécia**

Tendo em consideração que a Suécia é o país com a maior taxa de notificação de RAMs na UE (EKMAN, 2009), valerá a pena debruçarmo-nos um pouco sobre o seu SNE e a sua experiência de notificação.

Neste país, a notificação de suspeitas de RAMs graves para as autoridades regulamentares é compulsiva quer para os médicos, quer para os dentistas. De acordo com os seus actuais requisitos de notificação de RAMs, todas as reacções adversas relacionadas com o uso de novos medicamentos devem ser notificadas, excepto aquelas descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) como sendo comuns. Para todos os medicamentos, todas as suspeitas de RAMs graves devem ser notificadas, nomeadamente mortes suspeitas, reacções que levem à hospitalização, reacções novas e inesperadas, e as RAMs que aparentem aumentar em frequência e em gravidade (BACKSTROM, 2000; MPA, 2001). O actual sistema de farmacovigilância na Suécia prevê seis (6) centros regionais que são responsáveis pela recepção e manuseamento das notificações de RAMs nas suas respectivas regiões. Todas as notificações são então armazenadas numa Base de Dados Nacional de Farmacovigilância localizada na Agência Sueca de Produtos Médicos (BACKSTROM, 2000). Numa perspectiva internacional, a taxa de notificações de RAMs na Suécia é desde sempre considerada alta (WIHOLM e OLSSON, 1989 em BACKSTROM, 2002). No entanto, também é reconhecido que na Suécia existe uma alta taxa de sub-notificação (BLENKINSOPP, 2006).

Na base de dados de RAMs da Suécia (Swedis), a maioria dos casos notificados dizem respeito a indivíduos com mais de 65 anos. A população idosa, tem mais doenças e é muitas vezes tratada com vários medicamentos simultaneamente (polimedicada). Adicionalmente, esta população tem uma alta sensibilidade em relação a certas classes de medicamentos. Estas situações levam a que esta esteja em maior risco de desenvolver RAMs. Por outro lado, alterações em particular na excreção dos medicamentos do organismo, podem levar a um aumento do risco com o aumento da idade (ATKIN, 1999).

### **2.4 Quem pode notificar RAMs para as Autoridades Regulamentares?**

A notificação de RAMs é efectuada por médicos ou outros Profissionais de Saúde como farmacêuticos e enfermeiros. Nos Estados Unidos da América (EUA) e mais recentemente, em outros países, os doentes também podem notificar RAMs

directamente para os SNEs (HAZELL, 2006). Os médicos, como prescritores, tradicionalmente são a principal fonte de notificações (VAN GROOTHEEST, 2004b); a contribuição dos farmacêuticos, embora generalizada em muitos países, não é substancial e consistente em todos os países (VAN GROOTHEEST, 2004a); e em alguns países como os EUA, o Reino Unido e a Suécia, os enfermeiros ao poderem prescrever alguns medicamentos, também lhes é permitido notificar RAMs (MORRISON-GRIFFITHS, 2003).

Nos últimos anos, tem existido um debate contínuo sobre a potencial contribuição dos consumidores, na notificação directa de possíveis RAMs para os sistemas de farmacovigilância (EDWARDS, 1999; ANÓNIMO, 2002; VAN GROOTHEEST, 2003a. Alguns dos argumentos a favor da notificação de RAMs por doentes poderão ser:

- As notificações efectuadas pelos doentes poderão ajudar a diminuir o actual problema da sub-notificação de RAMs (VAN GROOTHEEST, 2004b);
- A possibilidade de as RAMs notificadas, poderem ser detectadas mais precocemente;
- As RAMs que eventualmente possam escapar à atenção dos Profissionais de Saúde serão notificadas (EGBERTS, 1996).

A forma como os notificadores de RAMs são caracterizados podem variar segundo quatro vectores que se tem que ter em consideração quando se olha para as causas da sub-notificação, são eles:

- Qualidade das notificações - 1) Qualidade da notificação – relativa à qualidade da informação disponibilizada na notificação, nomeadamente os elementos mínimos que constam na notificação, e.g., descrição da RAM, data de início da reacção, o medicamento, datas de início e de descontinuação do medicamento, e outra informação relevante. 2) julgamento clínico – Relativa à avaliação medica da RAM;
- Motivação para notificar;
- Disponibilidade para notificar;
- Quem pode notificar e em quanto o tempo o faz.

De seguida, irão caracterizar-se os vários grupos profissionais e de cidadãos responsáveis pelas notificações de suspeitas de RAMs, na perspectiva dos vectores

anteriormente referidos, de forma a se poderem identificar mais facilmente os pontos fortes e os pontos fracos dos vários grupos.

### **2.4.1 Médicos**

Actualmente os médicos têm à sua disponibilidade uma grande variedade de medicamentos para o tratamento ou controlo sintomático de muitas doenças. O aumento generalizado dos cuidados de saúde, um maior acesso e uma maior disponibilidade de opções terapêuticas e uma tendência para o envelhecimento das populações, verificada sobretudo nos países desenvolvidos, leva a uma maior exposição da população a muitos medicamentos e por períodos de tempo mais prolongados (INFARMED, 2003). Este aumento da exposição leva a um aumento das RAMs com repercussões na morbilidade e mortalidade associadas à utilização dos medicamentos. Assim, é fundamental os médicos terem um bom conhecimento sobre o perfil de segurança dos medicamentos para uma prescrição segura e eficaz, o que antes da aprovação dos medicamentos se torna muito difícil, dada a limitada informação de segurança existente nessa altura, como referido anteriormente (INFARMED, 2003).

Os médicos têm um papel preponderante no processo de detecção, análise e notificação das RAMs, desde que o medicamento é colocado no mercado e é utilizado na prática clínica. Na verdade, sendo responsáveis pela prescrição dos medicamentos mais apropriados ao tratamento ou controlo da situação clínica, da identificação das restrições, das possíveis reacções adversas a ele associadas e das possíveis interacções medicamentosas (INFARMED, 2003), os médicos estão numa posição de poder desempenhar uma função chave nos programas de notificação de RAMs (HAZELL, 2006).

O facto de os médicos terem acesso à história clínica dos doentes e um contacto directo com os mesmos, permite-lhes tomar decisões informadas relativamente aos medicamentos prescritos, mas também lhes disponibiliza informação valiosa em termos de suspeitas de RAMs, imputando-lhes responsabilidades acrescidas na sua notificação para as autoridades regulamentares. A notificação directa por médicos provou-se ter sucesso na identificação de novas RAMs (WYSOWSKI, 2005; LEXCHIN, 2006), mas apesar do sucesso obtido e do papel privilegiado que possuem, relativamente à notificação de RAMs, a sub-notificação é muito comum entre a comunidade médica (HAZELL, 2006).

Segundo o INFARMED (2003), para além das reacções adversas que ocorrem como consequência das propriedades farmacológicas intrínsecas do medicamento ou de susceptibilidade particular dos indivíduos expostos, muitas reacções adversas resultam de erro humano, eventualmente relacionadas com:

- Insuficiente conhecimento dos efeitos do medicamento (e.g., potencial de interacção medicamentosa);
- Insuficiente conhecimento do doente;
- Má adesão às boas normas de prática farmacoterapêutica;
- Lapsos de memória e enganos;
- Erros de leitura e transcrição.

Muitas destas falhas e erros podem ter consequências graves e imprevisíveis, podendo ser evitadas e prevenidas através da utilização de sistemas de informação e de suporte à decisão, tal como pela adesão às boas normas de prática farmacoterapêutica (INFARMED, 2003).

Em Portugal, a notificação espontânea de suspeitas de RAMs identificadas pelos Profissionais de Saúde é um acto voluntário, tendo sido no entanto regulamentada em 1991 (art. 94, Decreto-Lei n.º 72/91 de 8 de Fevereiro), estabelecendo que “os Profissionais de Saúde devem notificar ao INFARMED (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento) as reacções adversas de que tenham conhecimento”, tendo sido reforçada em legislação posterior relativa à Farmacovigilância, com o reforço do papel dos Profissionais de Saúde no Sistema Nacional de Farmacovigilância (Portaria 605/99 de 5 de Agosto e Decreto-Lei n.º 242/2002 de 5 de Novembro). Para além do dever legal de notificar as RAMs, os médicos tem ainda um dever ético de notificar as RAMs, consagrado no seu Código Deontológico (INFARMED, 2003).

Os médicos, em Portugal, podem notificar as suspeitas de RAMs directamente para o Centro Nacional de Farmacovigilância através do formulário de Notificação de Reacções Adversas para médicos – “Ficha Amarela” (Anexo II.1.), para os Departamentos de Farmacovigilância das Companhias Farmacêuticas e/ou os seus representantes (e.g., Delegados de Informação Médica (DIM)), ou directamente para o Centro Nacional de Farmacovigilância / Unidades Regionais de Farmacovigilância.

### 2.4.2 Farmacêuticos

Os farmacêuticos desempenham um importante papel na área do medicamento, incluindo na área científica que trata dos assuntos da segurança do medicamento, a Farmacovigilância. Enquanto que para os médicos a farmacoterapia e o conhecimento dos medicamentos formam apenas uma pequena componente da sua formação, para os farmacêuticos os medicamentos são o foco da sua formação quase em exclusividade (VAN GROOTHEEST, 2004a).

Tradicionalmente e até há relativamente pouco tempo, o farmacêutico tinha uma função de dispensa de medicamentos junto das farmácias. No entanto, os aspectos relacionados com os cuidados de saúde e com conhecimento clínico são cada vez mais parte essencial da formação do farmacêutico, associados a um conceito mais abrangente de “Cuidados Farmacêuticos”. Actualmente, em vários países, para além de “dispensador de medicamentos” o farmacêutico tem também uma função de “consultor de medicamentos” (VAN GROOTHEEST, 2004a). De facto, nos EUA, o farmacêutico hospitalar tem explicitamente uma função coordenadora quando os hospitais pretendem notificar reacções adversas de medicamentos (FDA, 1992); na Holanda, em 2003, foi esboçada uma nova legislação que iria dar ao farmacêutico um papel de co-consultor (VAN GROOTHEEST, 2004a); também na Holanda a criação de grupos de discussão farmacoterapêutica entre médicos de clínica geral e farmacêuticos comunitários, ajudou a mudar a visão dos clínicos gerais em relação aos farmacêuticos (REEBEY, 1999). Em certos países onde há escassez de médicos e em que o farmacêutico se apresenta como o único prestador de cuidados de saúde disponível para a população, este pode desempenhar o papel de “substituto do médico”, por força das circunstâncias, pois não está adequadamente treinado para desempenhar essa função (VAN GROOTHEEST, 2004a). Pelos exemplos apresentados, verifica-se que o envolvimento do farmacêutico e as suas funções e responsabilidades RAMs não são homogêneos entre os países e está directamente relacionado o papel que a profissão tem na sociedade (VAN GROOTHEEST, 2004a). A notificação de RAMs por farmacêuticos também varia em função do papel que desempenha no seu respectivo país.

Apesar do papel dos farmacêuticos na notificação de RAMs variar de país para país, os farmacêuticos estão autorizados a notificar na maioria dos países que participam no Programa Internacional de Monitorização dos Medicamentos da OMS

(*WHO Programme for International Drug Monitoring*) (VAN GROOTHEEST, 2004a). A partir de 1986, muitos países aceitaram a notificação de RAMs pelos farmacêuticos como uma prática comum (GRIFFIN, 1986). Este enquadramento levou a uma melhoria na detecção de RAMs, uma vez que as notificações dos farmacêuticos são complementares às dos médicos (LEE, 1997). Ainda assim, a sub-notificação continua a ser uma das principais limitações dos SNEs (FINCHAM, 1989a), sendo igualmente aplicável aos farmacêuticos (HERDEIRO, 2006; HERDEIRO, 2008). Segundo Van Grootheest, a qualidade das notificações dos farmacêuticos é semelhante à dos médicos (VAN GROOTHEEST, 2002).

Mesmo nos dias de hoje, a apreciação e a participação do farmacêutico nos sistemas de notificação espontânea não é encarada da mesma forma por todos os países. Nos países escandinavos os farmacêuticos continuam não poder notificar RAMs (OLSSON, 1999); no Reino Unido apenas em 1997 os farmacêuticos hospitalares foram autorizados a notificar RAMs e os farmacêuticos comunitários em 1999, apesar do SNE do Reino Unido ter sido implementado em 1964 (MAJOR, 2002); na Holanda 40% das notificações são efectuadas por farmacêuticos, tendo estes um papel fundamental na manutenção do sistema de farmacovigilância (VAN GROOTHEEST, 2002); no Canadá os farmacêuticos contribuem actualmente com 88% de todas as notificações e nos EUA com 18% (VAN GROOTHEEST, 2004a). No Reino Unido, partir de 1 de Maio de 2006, foi criada uma nova categoria de prescritor, o “Farmacêutico Prescritor Independente”. Uma vez qualificados, os Farmacêuticos Prescritores Independentes, estes poderão prescrever qualquer medicamento licenciado, para qualquer condição médica, dentro das suas competências, com a excepção dos “Medicamentos Controlados” (DOH, 2009b). Em termos gerais, muitos países têm reafirmado a importância e relevância do farmacêutico na detecção, notificação e manuseamento das RAMs (LEE, 1994; ROBERTS, 1994; GENERALI, 1995; SWEIS, 2000; VAN GROOTHEEST, 2003b).

Os farmacêuticos estão bem posicionados para fornecer informação importante relativamente aos medicamentos comercializados (FINCHAM, 1989b; GENERALI, 1995; HERDEIRO, 2008) porque:

- i) São uma ligação vital com o doente antes e durante o curso da terapia (GREEN, 1999a; VAN GROOTHEEST, 2002);
- ii) Podem desempenhar um papel importante na monitorização dos AEs nos hospitais (SINCLAIR, 1999; EMERSON, 2001; FORSTER, 2004);
- iii) São os únicos Profissionais de Saúde em contacto com os medicamentos de não prescrição e de medicina ervaária (BARNES, 2003).

Portugal integra desde 1995 os farmacêuticos no seu Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) à semelhança de outros países da Europa (INFARMED, 2003), notificando então em colaboração com os médicos até 1997 (HERDEIRO, 2006). A partir de 1998 os farmacêuticos passaram a submeter as notificações de RAMs directamente ao INFARMED de uma forma independente, sem o envolvimento dos médicos. O Sistema Nacional de Farmacovigilância de Portugal foi um dos primeiros sistemas, a nível europeu, a envolver activamente os farmacêuticos na detecção e notificação de RAMs (INFARMED, 2003).

Os farmacêuticos comunitários, em Portugal, não mantêm registos de doentes ou registos de medicação de doentes, sendo que a informação relativa as RAMs é obtida quase em exclusivo pelos doentes directamente. Para ajudar a recolha e armazenamento da informação das RAMs, em 2006 começou a ser desenvolvido um sistema de registo electrónico para os farmacêuticos. Os farmacêuticos hospitalares podem contactar com os doentes e têm acesso as suas histórias clínicas e tratamentos, tendo ainda um contacto frequente com os médicos hospitalares (HERDEIRO, 2006).

Os farmacêuticos, em Portugal, podem notificar as suspeitas de RAMs directamente para o Centro Nacional de Farmacovigilância através do formulário de Notificação de Reacções Adversas para médicos – “Ficha Roxa” (Anexo II.2.), para os Departamentos de Farmacovigilância das Companhias Farmacêuticas e/ou seus representantes (e.g., Delegados de Informação Médica (DIM)), ou directamente para o Centro Nacional de Farmacovigilância / Unidades Regionais de Farmacovigilância.

Groothesteet, em 2001, efectuou um *survey* exploratório entre os países participantes no programa da OMS para a Monitorização Internacional dos Medicamentos (68 países à data), com o objectivo de averiguar em que países os farmacêuticos estavam autorizados a notificar RAMs, determinar a proporção de RAMs submetidas por farmacêuticos e avaliar como é que a contribuição dos farmacêuticos era valorizada pelos vários países (VAN GROOTHEEST, 2004a).

Neste estudo observaram-se diferenças entre os estados membros do programa relativamente a quem está autorizado a notificar de RAMs. Em países como a França, a Itália e a Espanha a notificação de RAMs pelos Profissionais de Saúde (incluindo farmacêuticos) é obrigatória, enquanto que noutros países os farmacêuticos não podem notificar e em outros os farmacêuticos podem mas não notificam (VAN GROOTHEEST, 2004a).

As principais conclusões tiradas deste estudo foram: os farmacêuticos são apreciados no seu papel de notificadores em países em que os farmacêuticos já estão há muito envolvidos nos sistemas nacionais de notificação; a qualidade das notificações quer dos farmacêuticos hospitalares, quer dos de comunidade são suficientes para contribuir para o sucesso dos sistemas (AHMAD, 1996; LEE, 1997; LINDQUIST, 2003); a notificação directa pelos farmacêuticos ainda não foi aceite em todos os países e em muitos dos países em que os farmacêuticos estão autorizados a notificar, a sua contribuição para o sistema é negligente ou não existente (VAN GROOTHEEST, 2004a); tem-se verificado uma mudança no papel dos farmacêuticos, de um papel de preparação e dispensa de medicação para um papel de cuidados farmacêuticos, com o aumento do conhecimento clínico relacionado com a farmacoterapia e com o estabelecimento de um estatuto de co-consultor (e.g., na Holanda), tendo acesso aos processos dos doentes permitindo-lhe a oportunidade de estar mais activamente envolvido no tratamento do doente e na farmacovigilância (VAN GROOTHEEST, 2004a). Actualmente o farmacêutico quer e é capaz de desempenhar adequadamente o papel de notificador de RAMs (ROBERTS, 1994; AHMAD, 1996; GREEN, 1999a; SWEIS, 2000; EMERSON, 2001). O farmacêutico pode também desempenhar um papel coordenador, quer em ambiente hospitalar, quer em contexto da clínica geral (VAN GROOTHEEST, 2004a). Tendo os farmacêuticos um conhecimento clínico limitado e tendo os médicos um conhecimento acerca dos medicamentos muitas vezes limitado, parece que a cooperação entre médicos e farmacêuticos tem uma importância vital, podendo cada um dos grupos profissionais contribuir com a sua especialização e experiência para promover a utilização racional e segura dos medicamentos (VAN GROOTHEEST, 2004a).

No Quadro 2 pode-se observar o número de notificações dos farmacêuticos por país, no ano de 2001. Na Austrália, Canadá, França, Japão, Holanda, Espanha, Reino Unido e EUA, os farmacêuticos submeteram mais de 1000 notificações de RAMs. Todos estes países têm mais de 20 anos de experiência na recolha sistemática de RAMs. Quanto à proporção das notificações dos farmacêuticos em relação ao número total de notificações, verificou-se que as mais altas percentagens de notificações recebidas via SNEs foram registadas pelo Canadá (88,3%), pela Austrália (40,3%), pela Holanda (40,2%), pelo Japão (39%), pela Espanha (25,9%) e por Portugal (23,4%) (VAN GROOTHEEST, 2004a).

Todos os países que receberam grandes proporções de notificações por farmacêuticos, consideram a sua contribuição como valiosa. No Japão, na Holanda e em Portugal, os farmacêuticos comunitários submeteram a maioria das



**Quadro 2** – Notificação de RAMs por farmacêuticos em países participantes no Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS no ano de 2001. Países incluídos no estudo de Van Grootheest; ano em que o país iniciou a sua participação no Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS; se é permitido aos farmacêuticos notificar RAMs; número total de notificações em 2001 e percentagem de farmacêuticos; número de notificações efectuadas directamente pelos profissionais de saúde e percentagem de farmacêuticos; número total de notificações por farmacêuticos hospitalares e por farmacêuticos comunitários. Fonte: Adaptado de VAN GROOTHEEST, 2004a.

País	Desde	Permitido	No. Total	% Farm. <sup>a</sup>	Direct.	% Farm. <sup>a</sup>	Hosp.	Comun.
África do Sul	1992	Sim	1094	2,8	591	5,3	31 <sup>b</sup>	—
Alemanha	1968	Sim	11124	6	3257	20,6	670 <sup>b</sup>	—
Austrália	1968	Sim	11118	30	8289	40,3	2768	572
Bélgica	1977	Sim	2161	3,7	548	14,4	?	Maioria
Brasil	2001	Sim	175		53		4	8
Bulgária	1975	Sim	80		84		—	9
Canadá	1968	Sim	7389	28,4	2375	88,3	2097 <sup>a</sup>	—
Chile	1996	Sim	771		528		215	40
China	1998	Sim	7718		7718		>50%	Poucos
Croácia	1992	Sim	±1200		±50		—	12
Egipto	2001	Sim	210		—		?	14
Espanha	1984	Sim	8071	24,5	7494	25,9	556	1366
EUA	1968	Sim	281761	?	19332 <sup>d</sup>	18	±18%	—
Filândia	1974	Não	713 <sup>c</sup>		?		—	—
França	1986	Sim	33406	4	18690	7,3	683	673
Gana	2001	Sim	8		—		4	—
Grécia	1990	Sim	497		297		—	20
Holanda	1968	Sim	4139	29,3	3018	40,2	16	1198
Hungria	1990	Sim	97		61		2	—
Irlanda	1968	Sim	2282	3,4	738	10,6	29	49
Itália	1975	Sim	7043	1,1	1008	7,7	—	78
Japão	1972	Sim	26545	6	4094	39	?	±1600
Letónia	2002	Sim	29		16		—	1
Malásia	1990	Sim	813		746		>50%	<20
Marrocos	1992	Sim	1100	4,3	1036	4,5	—	47
Noruega	1971	Não	1248		1061		—	2
Nova Zelândia	1968	Sim	2871	10	2492	11,5	60	226
Oman	1995	Sim	401		—		15	—
Portugal	1993	Sim	1342	14,6	837	23,4	33	163
Reino Unido	1968	Sim	19505	11,9	?		1779	535
República Checa	1992	Sim	721		—		2	—
Singapura	1992	Sim	561		528		104	6
Suécia	1968	Não	3319 <sup>d</sup>		3319 <sup>d</sup>		—	—
Suiça	1991	Sim	2361		1277		?	<30
Tailândia	1984	Sim	±180		±180		70 <sup>b</sup>	—
Tanzânia	1993	Sim	38		38		±15	—
Tunísia	1993	Sim	780		776		2	2
Uruguai	2001	Sim	174		166		10	4
Zimbabué	1998	Sim	72	5,6	71	5,6	1	3

a) As percentagens das notificações por farmacêuticos foram apenas calculadas para os países com um número total de notificações superior a 1000 e com mais de 100 notificações por farmacêuticos.

b) Número total de notificações por farmacêuticos. Não foi possível distinguir entre os farmacêuticos hospitalares e os comunitários.

c) Número para o ano 2000.

d) Inclui notificações efectuadas directamente por consumidores/doentes.

notificações; em todos os outros países a maioria das notificações advêm dos farmacêuticos hospitalares (VAN GROOTHEEST, 2004a). A contribuição dos farmacêuticos hospitalares varia de país para país. Nos EUA e no Canadá, este grupo é instrumental na notificação de RAMs pelos hospitais (FDA, 1992, ASHP, 1992, CSHP, 1990).

### **2.4.3 Enfermeiros**

A notificação de RAMs por enfermeiros é uma actividade que tem sido pouco estudada, havendo poucos trabalhos nesta área, apesar do elevados efectivos nos sistemas nacionais de saúde e da crescente relevância que desempenham. Em termos globais a política relativa à notificação de RAMs por enfermeiros varia de país para país (MORRISON-GRIFFITHS, 1998). Esta variação pode ser devida à pouca avaliação formal da utilidade dos enfermeiros na notificação dos enfermeiros.

No fim dos anos 80, foi efectuado um estudo em que foi desenvolvido um projecto de notificação de RAMs a partir das farmácias. Neste projecto participavam farmacêuticos, enfermeiros e médicos, como iniciadores de notificações. Com a introdução deste esquema, observou-se que o número total de RAMs notificadas aumentou oito vezes (WINSTANLEY, 1989). Para além deste estudo, de acordo com a uma pesquisa bibliografia efectuada, apenas foram encontrados um estudo de 1995 com enfermeiros em hospitais da Irlanda (HALL, 1995), um estudo de 2002 na Suécia (BACKSTROM, 2002) e um estudo de 2003 no Reino Unido (MORRISON-GRIFFITHS, 2003).

Os enfermeiros constituem uma proporção muito grande dos Profissionais de Saúde do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS) (MORRISON-GRIFFITHS, 1998), onde até Outubro de 2002 não era permitido aos enfermeiros notificar RAMs.

Morrison-Griffiths, efectuou uma investigação para tentar avaliar o valor da notificação de RAMs por enfermeiros comunitários e enfermeiros hospitalares (MORRISON-GRIFFITHS, 2003). Os resultados obtidos mostraram que os enfermeiros são capazes de reconhecer e notificar RAMs; quando comparando com os médicos a proporção de enfermeiros a notificar e a qualidade das notificações recebidas foi semelhante. Os resultados obtidos neste estudo foram semelhantes aos obtidos num estudo realizado na Irlanda em 1995 (MORRISON-GRIFFITHS, 1998).

O papel dos enfermeiros no NHS está a mudar. Uma mudança considerável no NHS foi o facto de a partir de 2003 os enfermeiros de medicina poderem também prescrever medicamentos (DOH, 2009a). A prescrição por estes enfermeiros deve logicamente ser acompanhada pela capacidade e encorajamento à notificação de RAMs, após a formação apropriada. Os dados obtidos por Morrison-Griffiths sugerem que os enfermeiros podem desempenhar um papel importante na melhoria da farmacovigilância no Reino Unido (MORRISON-GRIFFITHS, 2003).

Em Portugal, os enfermeiros participam no SNF desde o ano 2000, podendo desempenhar um papel importante na detecção e notificação de suspeitas de reacção adversa relacionadas com a utilização de vacinas (INFARMED, 2003). De facto, os enfermeiros são os Profissionais de Saúde que enviam a maioria das reacções adversas a vacinas em Portugal (INFARMED, 2003).

Os enfermeiros, em Portugal, podem notificar as suspeitas de RAMs directamente para o Centro Nacional de Farmacovigilância através do formulário de Notificação de Reacções Adversas para médicos – “Ficha Branca” (Anexo II.3.), para os Departamentos de Farmacovigilância das Companhias Farmacêuticas e/ou seus representantes (e.g., Delegados de Informação Médica (DIM)), ou directamente para o Centro Nacional de Farmacovigilância / Unidades Regionais de Farmacovigilância.

#### **2.4.4 Doentes**

Van Grootheest (VAN GROOTHEEST, 2003a), definiu doentes a notificar suspeitas de RAMs como “utilizadores de medicamentos (ou seus parentes ou prestadores de cuidados de saúde) a notificar suspeitas de RAMs directamente para um sistema de notificação espontânea”. A notificação por doentes foi incorporada nos sistemas de farmacovigilância em vários países, incluindo os EUA, o Canadá, a Austrália, a Nova Zelândia, a Dinamarca, a Suécia e a Holanda (BLENKINSOPP, 2006). Em Portugal, os doentes podem notificar suspeitas de RAMs para o INFARMED ou para o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), se as suas notificações forem posteriormente confirmadas por Profissionais de Saúde (INFARMED, 2003).

Até há data não existe regulamentação europeia que obrigue os estados membros a aceitar as notificações de RAMs por doentes. Em 2002, o Parlamento Europeu aceitou uma emenda que afirmava dever ser permitida e encorajada a notificação dos efeitos adversos dos medicamentos por parte dos doentes, aos seus médicos, farmacêuticos ou directamente as autoridades regulamentares.

Adicionalmente, esta emenda afirma e sugere que os doentes devem ser especificamente encorajados a notificar os efeitos inesperados que ocorram com novos medicamentos durante os primeiros cinco anos no mercado, por meio de uma mensagem de alerta impressa nas embalagens (BLENKINSOPP, 2006).

### **Porque razão notificam os doentes?**

Os doentes estão envolvidos na notificação de RAMs porque são eles, em primeira instância, quem sofre as RAMs e a fonte primária de todas as notificações. Nos dias de hoje, os doentes lêem o Folheto Informativo (FI) e tem cada vez mais consciência do risco associado à utilização dos medicamentos que consomem. As preocupações relativas à segurança dos medicamentos são também preocupações dos doentes, podendo este ser um parceiro na diminuição dos riscos da utilização de medicamentos. Se por exemplo os doentes fossem envolvidos quando as autoridades lançam um alerta de segurança relativamente a novas RAMs de um medicamento, eles poderiam estar atentos a essas RAMs aquando da utilização do medicamento e contactar o seu médico ou farmacêutico, se necessário. Desta forma, os doentes poderiam ser a “última linha de defesa” na área da segurança dos medicamentos (GURWITZ, 2002).

O número de medicamentos de não prescrição (OTC) disponíveis no mercado tem aumentado significativamente. A monitorização destes medicamentos também é necessária e neste caso os doentes são os seus próprios prescritores, sendo por isso mais “responsáveis” pela notificação de efeitos indesejáveis (HUGHES, 2003). Também aqui poderiam prestar um valioso auxílio na vigilância destes medicamentos.

Os doentes querem partilhar as suas experiências com outros doentes, Profissionais de Saúde e autoridades de saúde. Actualmente, os doentes estão cada vez mais a fazer-se ouvir, a um nível nacional, principalmente através de associações de doentes (normalmente de doenças específicas) e a uma escala internacional através de organizações como a *Kilen and Health Action International* (WHO, 2000). A utilização da internet também veio disponibilizar aos doentes, de uma forma fácil e rápida, informação relativa aos medicamentos (por vezes não muito correcta) e a possibilidade de trocar essa informação com outros doentes (VAN GROOTHEEST, 2004b).

O direito a notificar RAMs deve também ser considerado como uma chamada de participação activa e responsável dos doentes, na gestão da sua saúde e na salvaguarda da Saúde Pública, não devendo ser apenas vista como uma evolução político/cultural (VAN GROOTHEEST, 2004b). As RAMs podem ter um impacto na maneira como os doentes pensam acerca dos medicamentos. Embora seja preferível que os doentes notifiquem as RAMs através dos Profissionais de Saúde, o facto é que os médicos e os farmacêuticos não notificam. Na Holanda, nos primeiros seis meses após ter sido introduzida a notificação de suspeitas de RAMs por doentes, cerca de metade dos que notificaram para o Lareb (Centro de Farmacovigilância da Holanda), deram como principais motivos de o fazer, o facto de que os Profissionais de Saúde não ouvirem as suas queixas acerca de possíveis RAMs ou o facto de estarem convencidos de que os mesmos não iriam notificar as suas experiências com os medicamentos (VAN GROOTHEEST, 2004b).

### **Argumentos a favor e contra a notificação por doentes**

O combate à sub-notificação é apenas parte de um argumento válido a favor da notificação de RAMs pelos doentes. Sendo certo que os Sistemas de Notificação Espontânea (SNE) necessitam de notificações suficientes e de boa qualidade, para poderem tirar conclusões e serem tomadas decisões relativamente aos novos medicamentos, não necessitam de todas as notificações possíveis de RAMs já bem conhecidas ou de notificações de baixa qualidade documental (VAN GROOTHEEST, 2004b). Preferencialmente, os SNEs recebem notificações de suspeitas de reacções adversas graves e de reacções a novos medicamentos, no entanto qualquer RAM é bem acolhida e registada na base de dados (VAN GROOTHEEST, 2004b). Um argumento muitas vezes usado em desfavor da notificação de RAMs por doentes é de que estas notificações podem aumentar o “ruído” na base de dados e desta forma tornar mais difícil a descoberta de novos sinais. A experiência na Holanda é de que apenas um número limitado de doentes está predisposto a preencher o formulário de notificação na sua totalidade, conforme requerido no website do Lareb. Na Holanda, em 2004, não existiam sinais de que um número muito elevado de doentes fosse notificar RAMs, mas nessa altura ainda existiam poucas evidências para o afirmar mais categoricamente (VAN GROOTHEEST, 2004b). Ainda nesse país, foi observado num estudo que a qualidade da documentação das RAMs entre doentes e médicos não diferiu (VAN GROOTHEEST, 2004b).

Como referido anteriormente, os doentes beneficiam dos medicamentos mas também experimentam os seus efeitos adversos. Segundo a literatura existente, 5 a 10% das hospitalizações são devidas a RAMs (HALLAS, 1992; HALLAS, 1996; SMITH, 1996; BEIJER, 2002). Por esta razão e pelo facto de os doentes estarem mais informados relativamente aos medicamentos que tomam, existe uma crescente preocupação com a segurança dos medicamentos, por parte dos doentes, podendo levar a uma não aderência à medicação. Pela mesma razão, os doentes devem ser tomados a sério quando relatam sintomas que percebem como sendo uma RAM (VAN GROOTHEEST, 2004b).

Geralmente, na prática da medicina, as opiniões e sentimentos dos doentes, em relação à doença e terapêutica, não são solicitadas ou ouvidas por rotina e raramente são registadas. Uma das razões para esta situação é que as experiências dos doentes não são, muitas vezes, consideradas como “evidência” (BARRY, 2000). Existe uma grande falta de conhecimento da experiência individual dos doentes relativamente a sua doença e a sua terapêutica.

Há alguma evidência de que os doentes possam fazer a diferenciação entre as queixas relacionadas com os medicamentos e outras queixas, como aquelas relacionadas com as doenças (MITCHELL, 1988). No entanto, os Profissionais de Saúde estão mais bem posicionados para fazer esta avaliação, sendo o médico que está a tratar o doente a melhor pessoa para o fazer, pois as observações e notificações dos Profissionais de Saúde são geralmente uma interpretação da descrição originalmente dada pelo doente e de informação objectiva (VAN GROOTHEEST, 2004b).

### **A experiência dos doentes a notificar RAMs**

Nos últimos anos os doentes e as associações de doentes ganharam voz na determinação das políticas de saúde. Em alguns países os doentes podem notificar as RAMs para os SNEs. No entanto, pouco está publicado na literatura, relativamente à contribuição prática dos doentes para os SNEs.

Nos EUA, o sistema MedWatch (SNE dos EUA) permite que os doentes notifiquem RAMs, podendo os doentes também notificar para as companhias farmacêuticas detentoras da AIM dos medicamentos. Mais de 90% das notificações efectuadas nos EUA, para o Sistema de Notificação de Acontecimentos Adversos (*Adverse Event Reporting System (AERS)*) da FDA (*Food and Drug Administration*),

são enviadas pelos fabricantes dos medicamentos. Verifica-se, cada vez mais, um aumento do número das notificações dos doentes via companhias farmacêuticas (STROM, B.L., 2000 em VAN GROOTHEEST, 2004a). Das notificações enviadas directamente para a FDA, através do sistema MedWatch, 6% tem origem em não Profissionais de Saúde.

No Reino Unido, foi criada uma Base de Dados Electrónica de Experiências Individuais de Doentes (*Electronic Database of Individual Patients' Experiences* (DIPEX)). Esta iniciativa tinha como objectivo o partilhar de experiências e informação dos medicamentos, entre doentes (HERXHEIMER, 2000). Em 2001, a Associação de Consumidores do Reino Unido apelou a que a notificação de RAMs por doentes fosse introduzida no sistema de notificação de RAMs, com o argumento de que os médicos muitas vezes não efectuavam a transmissão de informação relativa a suspeitas de RAMs ao MHRA. Em 2003, os doentes passaram a poder notificar RAMs para uma linha de ajuda de um dos *call centers* do *NHS Direct of the National Health Service* do Reino Unido. Nesta linha de ajuda é dado aconselhamento aos doentes em como lidar com o problemas ou para que contactem os seus médicos (HERXHEIMER, 2000). As notificações recebidas são depois enviadas para o *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) (VAN GROOTHEEST, 2004b). Finalmente, a partir de 2005, os doentes no Reino Unido passaram a poder submeter notificações electronicamente, em papel ou por telefone para o MHRA, apesar de essas notificações serem referidas como estando numa fase piloto (BLENKINSOPP, 2006).

O Centro de Farmacovigilância da Holanda – Lareb (*Nederlands Bijwerkingen Centrum*), começou em 2003 a aceitar a notificação directa de RAMs por doentes ao adicionar uma página específica para o efeito no seu *website*. Os doentes também são convidados a notificar o Lareb directamente. O objectivo deste projecto-piloto foi verificar se as notificações dos doentes tinham um valor acrescentado para o actual conhecimento das RAMs e/ou se ajudavam a acelerar o processo de detecção de sinais (VAN GROOTHEEST, 2004b). Embora não tenha sido encontrada literatura relativa aos resultados deste projecto-piloto, sabe-se que neste momento os doentes podem notificar suspeitas de RAMs directamente para o Lareb.

Segundo Grootheest, na Dinamarca também apenas recentemente os doentes passaram a poder notificar RAMs. Não foi encontrada literatura relativa à experiência de notificação de suspeitas de RAMs por doentes, neste país (VAN GROOTHEEST, 2004b).

As notificações dos doentes podem igualmente ser enviadas directamente para as companhias farmacêuticas, um fenómeno muito comum nos EUA. De facto, a maioria das empresas farmacêuticas inclui a informação que vem dos doentes nas suas bases de dados. Mais ainda tem a obrigação legal de transmitir essa informação as autoridades regulamentares em muitos países. No entanto, em muitos casos, os dados recebidos são insuficientes para se poder efectuar uma apropriada avaliação de causalidade (FLEURANCEAU-MOREL, 2002).

Até ao momento, apenas foram realizadas duas revisões de literatura relacionadas com os efeitos da notificação por doentes nos SNEs, uma publicada por Van Grootheest (2003a) e outra mais recentemente por Blenkinsopp (2006). Estes últimos autores efectuaram uma revisão sistemática da literatura e da experiência internacional da notificação por doentes, com o objectivo de ajudar ao futuro desenvolvimento, implementação e avaliação da notificação por doentes. Nesse estudo os autores identificaram seis países em que os doentes notificavam suspeitas de RAMs (Quadro 3).

**Quadro 3** – Países com sistemas de notificação de RAMs por doentes. Fonte: Adaptado de BLENKINSOPP, 2006.

<b>País</b>	<b>Notificação directa ou indirecta para as autoridades regulamentares</b>	<b>Método(s) de notificação</b>	<b>Ano de entrada em funcionamento</b>
Austrália	Indirecta	Telefone para farmacêuticos	2003
Dinamarca	Directa	Papel e electrónico. Mesmo formulário de notificação que dos médicos.	2003
Holanda	Directa	Electrónico	2003
	Indirecta via grupo de consumidores	Electrónico	2004
Suécia	Indirecta via grupo de consumidores	Electrónico, telefone, e-mail e papel	1978
EUA	Directa	Electrónico, papel e telefone	1993
Canadá	Directa	Telefone	2003

Os autores constataram parecer haver pouca avaliação formal dos actuais esquemas de notificação por doentes. Alguns países registam o número e a natureza das notificações recebidas mas nenhum parece ter registar a experiência



dos doentes. Há evidências que indicam, em vários países, que as notificações dos doentes identificam potenciais novas RAMs, não incluídas nos actuais RCMs. No entanto, não existem dados quantitativos (e.g., %) dos casos que foram confirmados como novas RAMs. Onde foi possível comparar o número de notificações efectuadas pelos doentes e pelos Profissionais de Saúde, de acordo com a informação disponível, as notificações dos doentes situaram-se entre os 7 e os 15% do total de notificações (BLENKINSOPP, 2006). Este estudo também veio revelar que existe pouca evidência no domínio público acerca de e como as notificações dos doentes têm sido incorporadas nos sistemas de farmacovigilância (BLENKINSOPP, 2006), levando a que sejam expressas preocupações de que essas notificações possam ser inferiores as dos Profissionais de Saúde (VAN GROOTHEEST, 2005 em BLENKINSOPP, 2006). Contudo, Van Grootheest argumenta de que a qualidade das notificações dos médicos e dos doentes não diferem entre si (VAN GROOTHEEST, 2005 em BLENKINSOPP, 2006).

Existe uma significativa falta de investigação no que diz respeito à notificação de suspeitas de RAMs por doentes. No geral, os dados resultantes dos estudos, efectuados até à data, sugerem que os doentes provavelmente podem identificar e notificar mais RAMs que os Profissionais de Saúde. Alguma evidência foi demonstrada de que os doentes são capazes de identificar correctamente possíveis novas RAMs. Nem todas as suspeitas de RAMs identificadas pelos doentes são discutidas com os Profissionais de Saúde e mesmo quando são, muitas não são notificadas às autoridades regulamentares. Os dados parecem indicar que os doentes podem aceitar ou tolerar algumas RAMs como parte de um “processo de negociação” de potenciais benefícios, quando têm a percepção de qual o benefício que poderão obter. Provavelmente, os doentes poderão não notificar algumas RAMs porque acreditam que o profissional de saúde não fará alguma coisa em relação a elas (e.g., notificar as autoridades regulamentares) e/ou podem não tomá-los a sério (BLENKINSOPP, 2006).

Na revisão efectuada por Van Grootheest em 2003 (VAN GROOTHEEST, 2004b), o autor concluiu que, naquela altura, os dados eram insuficientes para estabelecer se a notificação de RAMs por doentes tinha um valor acrescentado para os sistemas de farmacovigilância e mais especificamente para os SNEs. A revisão efectuada por Blenkinsopp (BLENKINSOPP, 2006) veio demonstrar que actualmente já existe evidência de que:

i) A notificação por doentes tem um valor acrescentado a somar as notificações de RAMs efectuadas pelos Profissionais de Saúde, ao identificarem possíveis novas reacções;

ii) O estabelecimento de um novo “serviço de notificação de consumidores” poderá também facilitar uma melhor compreensão das perspectivas dos consumidores (ROUGHEAD, 2005);

iii) O Grupo de Trabalho de Organizações de Doentes da EMEA/CPMP (*European Medicines Evaluation Agency/Committee on Proprietary Medicinal Products*) tem apelado aos países para partilhar experiências por forma a que o Grupo possa fazer recomendações relativamente à notificação de RAMs por doentes (EMEA/CPMP, 2005);

iv) É importante publicar os dados das notificações recebidas pelos doentes e como essa informação foi utilizada para melhorar a gestão das RAMs (BLENKINSOPP, 2006).

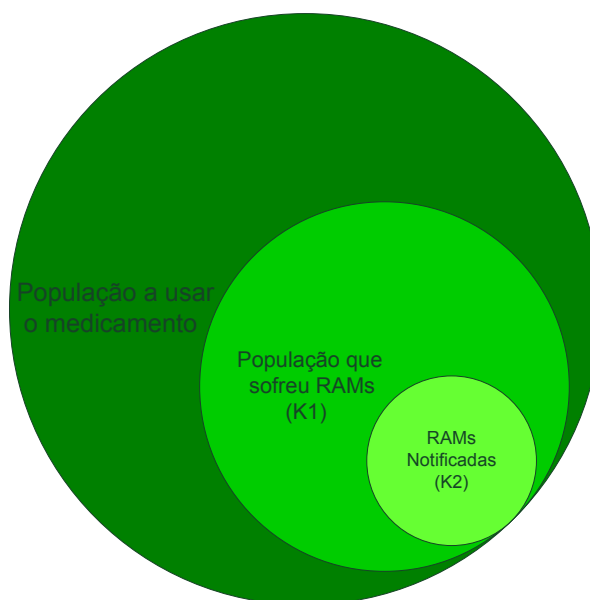
## **2.5 A sub-notificação de Reacções Adversas Medicamentosas**

Como discutido no capítulo anterior, os Sistemas de Notificação Espontânea são o método mais eficaz na monitorização das RAMs após a comercialização dos medicamentos. No entanto, a sub-notificação é uma das principais desvantagens destes sistemas, uma vez que o número absoluto de notificações de RAMs não é verdadeiramente conhecido (HAZELL, 2006). Segundo vários autores é estimado que apenas 6% de todas as reacções adversas sejam efectivamente notificadas (LOPEZ-GONZALEZ, 2009), embora este valor possa variar bastante.

Segundo Hazell, a taxa de sub-notificação pode ser definida como a percentagem (%) conhecida de RAMs suspeitas ou esperadas que não foram notificadas aos respectivos Sistemas de Notificação Espontânea (SNE) nacionais, regionais ou locais, em relação a uma população e período de tempo semelhantes (HAZELL, 2006).

Vários estudos tentaram estimar as taxas de sub-notificação dos SNEs. Numa revisão sistemática efectuada por Hall, sobre a sub-notificação de RAMs, este autor constatou que as taxas de sub-notificação obtidas nos diversos estudos oscilaram entre os 6 e os 100% (HAZELL, 2006). Esta amplitude de resultados reflecte uma considerável variação dos métodos utilizados nesses estudos. A mediana da distribuição das taxas de sub-notificação ao longo de todos os estudos teve um valor de 94%. As taxas de sub-notificação mais baixas (6% e 23%) deram-se em vacinas, por serem medicamentos muitas vezes vistos como mais importantes em termos de Saúde Pública (HAZELL, 2006). De facto, vários estudos e trabalhos apontam para valores das taxas de notificação à volta desse valor.

A sub-notificação pode variar entre os medicamentos com mais tempo no mercado, cuja sub-notificação incide essencialmente nas RAMs não graves; e os novos medicamentos introduzidos no mercado, cuja sub-notificação incide mais sobre as RAMs graves (HAZELL, 2006). A taxa de notificação pode igualmente variar ao longo do tempo e ser influenciada por vários factores como por exemplo a atenção dos media (HARAMBURU, 1993 em HAZELL, 2006). De facto, pode ser difícil fazer um julgamento do risco relativo de um medicamento em relação a outro quando existem diferentes taxas de sub-notificação (HAZELL, 2006). Será inadequado aplicar um factor de correcção padronizado uma vez que há uma inevitável variação considerável na sub-notificação para populações diferentes e em diferentes pontos temporais (e.g., novos medicamentos) (HARAMBURU, 1993 em HAZELL, 2006).



**Figura 5** – Diferença entre incidência e taxa de notificação. K1 é a incidência de RAMs; K2 é a Taxa de Notificação de RAMs. Fonte: VAN GROOTHEEST, 2003b.

Em farmacovigilância é muitas vezes necessário comparar o perfil relativo de segurança de dois medicamentos. É possível usar dados de prescrição para estimar a exposição aos fármacos na população e permitir uma comparação entre as taxas de incidência estimadas, no entanto, a sub-notificação limita a interpretação dessas comparações. Só será possível efectuar esse tipo de comparações em situações de medicamentos da mesma classe terapêutica, com indicações semelhantes, e

comercializados no mesmo país e na mesma altura (HAZELL, 2006). A Figura 5, tenta exemplificar este problema graficamente.

A OMS, em 2000, recomendou uma taxa de notificação de 200 a 300 notificações por milhão de população por ano (UMC, 2000). O Reino Unido, a França, a Suécia e os Estados Unidos da América são países cujos SNEs se encontram bem desenvolvidos e onde seriam esperadas elevadas taxas de notificações, mas geralmente não são esses os resultados obtidos pelos estudos efectuados nesses países (HAZELL, 2006).

As taxas de notificação de RAMs variam muito de país para país. Na Europa, em 1993, as taxas de notificação de RAMs variavam entre as 8,6 notificações / milhão hab. / ano em países como a Itália, a Holanda, Portugal e Espanha, e as 300-400 notificações / milhão hab. / ano em países como a Dinamarca, a França, a Irlanda, a Suécia e o Reino Unido (BELTON, 1997). Em 2004, a Suécia recebeu 465 notificações / milhão hab., sendo a mais alta taxa de notificação na União Europeia (UE), segundo o *Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance, final report 25 January 2006* (EKMAN, 2009). Essa taxa de notificação manteve-se nos mesmos níveis em 2005, mas subiu para as 563 notificações / milhão hab., em 2006 (EKMAN, 2009).

Em 1999, Vaz identificou a elevada taxa de sub-notificação em Portugal, como um dos mais graves problemas do Sistema Nacional de Farmacovigilância, sendo um dos países com mais baixa taxa de notificação na União Europeia (VAZ, 1999 em GOMES, 2001). Já em 2003, a taxa de notificação em Portugal situava-se nas 134 notificações por milhão de habitantes por ano (INFARMED, 2003), valor este muito abaixo do recomendado pela OMS.

De estudos realizados que tentaram caracterizar e explicar as razões das diferenças das taxas sub-notificação nos diversos países, tiraram-se as seguintes conclusões:

- i) Parece que a formação pode melhorar a notificação de RAMs, pelo menos a curto prazo, e.g., LEWIS (2001), em que a formação de médicos elevou a taxa de sub-notificação para 36%;
- ii) Não existe uma grande variação da taxa de sub-notificação entre os Médicos de Clínica Geral e os Médicos Especialistas (HAZELL, 2006);
- iii) A notificação selectiva de RAMs graves *versus* não graves também não tem grande variação embora a taxa de sub-notificação seja menor no caso das RAMs graves. Apesar de haver alguma evidência de notificação selectiva

- também há evidência de haver uma considerável sub-notificação de RAMs graves, incluindo suspeitas de reacções com um resultado fatal (HAZELL, 2006);
- iv) A utilização de um esquema voluntário de notificação de todas as RAMs de medicamentos novos no mercado no Reino Unido (*The black triangle scheme*), parece diminuir as taxas de sub-notificação, embora possa também ser devida a uma maior promoção do esquema do “*UK Yellow Card*”, podendo existir outros viés (HAZELL, 2006);
  - v) Mundialmente, algumas tentativas de aumentar a taxa de notificação foram descritas pelo encorajamento de outros grupos dos sistemas de cuidados de saúde (que não os médicos) possam notificar RAMs (HALL, 1995; MORRISON-GRIFFITHS, 2000);
  - vi) As características pessoais e profissionais, e o conhecimento e as atitudes foram identificados como os factores mais associados a sub-notificação de RAMs (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).

## **2.5.1 As causas da sub-notificação de RAMs**

### **2.5.1.1 O modelo de “Os sete pecados mortais” de Inman**

A sub-notificação de RAMs parece estar associada a atitudes específicas dos Profissionais de Saúde em relação as RAMs e ao sistema de notificação.

Em 1976 (INMAN, 1976 em HERDEIRO, 2006), Inman propôs um modelo teórico, conhecido por modelo de “Os sete pecados mortais”, construído inicialmente para tentar explicar as causas da sub-notificação RAMs pelos médicos (INMAN, 1976 e INMAN, 1986 em HERDEIRO, 2006; INMAN, 1996). Posteriormente o modelo foi aplicado a outros Profissionais de Saúde como os farmacêuticos e os enfermeiros. Este modelo baseia-se no conhecimento e nas atitudes dos Profissionais de Saúde, identificados pelo autor, considerados como associados à sub-notificação de RAMs. Em 1986, o modelo foi alterado (INMAN, 1986 em HERDEIRO, 2006) e em 1996 foi alargado (INMAN, 1996). O autor classificou as causas da sub-notificação e os consequentes atrasos na identificação dos problemas de segurança dos medicamentos em duas categorias: i) Falhas em reconhecer uma RAM; ii) Falhas em notificar uma RAM reconhecida. De forma a esclarecer a categoria ii), baseado em opiniões de médicos Inman propôs uma lista de atitudes descritas como “Os sete pecados mortais” (INMAN, 1986 em

HERDEIRO, 2006), sendo na verdade actualmente nove: incentivos financeiros, aspectos legais, ambição de publicação, complacência, insegurança, difidência, indiferença, ignorância e letargia.

As causas da sub-notificação de RAMs propostas por Inman podem ser agrupadas segundo (HERDEIRO, 2004):

- i) Atitudes relacionadas com a actividade profissional (incentivos financeiros, aspectos legais e ambição de publicação);
- ii) Causas associadas com o conhecimento e atitudes relativamente as RAMs (complacência, insegurança, dissidência, indiferença e ignorância);
- iii) Desculpas dos Profissionais de Saúde (letargia).

Segundo Lopez-Gonzalez, num estudo de revisão que efectuou em 2009, os 3 “pecados” ligados à actividade profissional não parecem ser a principal causa de sub-notificação (LOPEZ-GONZALEZ, 2009). Na verdade, poucos estudos relatam uma associação entre as características pessoais e profissionais e a notificação de RAMs. Apenas a formação e a especialidade médica parecem estar associadas à notificação. Isto pode ser devido à possibilidade de que quanto melhor for a formação, melhores são as atitudes e o conhecimento dos Profissionais de Saúde em relação à notificação de RAMs, como sugerido por Inman nos seus “sete pecados mortais” (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).

No entanto, numa grande proporção de estudos, ficou demonstrado que os 5 “pecados” relacionados com o conhecimento/atitudes estão associados a sub-notificação, tal como o pecado da “letargia” (LOPEZ-GONZALEZ, 2009). Para que se possa melhor compreender o contexto destes “pecados” relacionados com o conhecimento/atitudes e com as desculpas dos Profissionais de Saúde, em baixo encontra-se uma caracterização dos mesmos e a percentagem de estudos em que ficou demonstrado estarem associados à sub-notificação de RAMs, segundo o estudo efectuado por Lopez-Gonzalez (LOPEZ-GONZALEZ, 2009):

- Falta de conhecimento (ignorância) – Muitos profissionais acreditam que o programa de notificação espontânea de RAMs é exclusivamente destinado à detecção de reacções adversas graves, no entanto todos os tipos de possíveis efeitos indesejáveis associados a um medicamento são relevantes para o seu perfil de segurança (90% dos estudos) (BELTON, 1997; WILLIAMS, 1999; BACKSTROM, 2000; LOPEZ-GONZALEZ, 2009) .

- Medo de parecer ridículo (difidência) – A maioria dos profissionais que podem notificar RAMs podem até concordar com esta asserção, se calhar porque têm a impressão de que apenas as notificações de RAMs em que é demonstrada uma relação causal e que são aceitáveis (72% dos estudos) (ELAND, 1999; WILLIAMS, 1999; LOPEZ-GONZALEZ, 2009).
- Falta de confiança (insegurança) – Pode ser importante no caso dos farmacêuticos porque é mais provável que eles notifiquem uma RAM quando se sentem mais confiantes. Esta atitude pode reflectir as ansiedades dos notificadores de “não parecer tolo”, um sentimento que necessita de ser desmistificado através de comunicações das agências regulamentares e de formação (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).
- Complacência – A convicção de que “todas as reacções adversas dos medicamentos são conhecidas quando eles vão para o mercado e de que apenas os medicamentos seguros poderão ser comercializados”, parece estar associada à notificação em dois terços dos estudos, mostrando um alto nível de evidência (75% dos estudos) (HERDEIRO, 2005; LOPEZ-GONZALEZ, 2009). Esta crença serve como indicador da fraca formação recebida pelos Profissionais de Saúde em epidemiologia e farmacologia. A vantagem da complacência e de que é uma atitude que é facilmente modificável através de intervenções educacionais (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).
- Indiferença e insegurança – São duas razões inter-relacionadas que parecem estar associadas as sub-notificações (65% dos estudos).
  1. Indiferença – Refere-se ao papel essencial de cada médico individualmente, como investigador clínico, para a contribuição do avanço geral do conhecimento médico (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).
  2. Insegurança – Apesar de esta causa não ter sido inicialmente proposta por Inman, a mesma aparece em numerosos estudos como um possível factor de sub-notificação, baseando-se na impossibilidade de determinar se um medicamento é ou não responsável por uma particular reacção adversa (FIGUEIRAS, 1999; GREEN, 1999b; BACKSTROM, 2000; HERDEIRO, 2005). Vista nesta perspectiva a insegurança pode-se também considerar como a associada à difidência (ELAND, 1999; WILLIAMS, 1999; BACKSTROM, 2000; LOPEZ-GONZALEZ, 2009).
- Letargia – Pode ser vista como um conjunto de factores ou desculpas para esconder ou justificar a não notificação. Entre estas está o “não tenho tempo” de notificar ou qualquer coisa relacionada com o diagnóstico, algo que possa estar

associado ao excesso de trabalho dos Profissionais de Saúde. (BELTON, 1997; WILLIAMS, 1999; LOPEZ-GONZALEZ, 2009).

Outros factores associados à letargia foram identificados por vários autores, parecendo contribuir também para a sub-notificação de RAMs, nomeadamente:

i) A falta de Fichas de Notificação (*Yellow Cards*), nos casos em que os profissionais não tem interesse ou tempo para olhar para eles. A ausência ou presença destas Fichas de Notificação podem ser vistas, respectivamente, como uma barreira ou como um factor facilitador das notificações. Na verdade, foi demonstrado de que quando os *Yellow Cards* são distribuídos, as notificações aumentam (CASTEL, 2003).

ii) A percepção de que o processo de notificação é extremamente burocrático e complexo (FIGUEIRAS, 1999; HERDEIRO, 2005; HERDEIRO, 2006). Aqueles que desconhecem o sistema serão mais reticentes em notificar uma RAM, devido a questões relacionadas com a divulgação de informação confidencial (BELTON, 1997; FIGUEIRAS, 1999; SWEIS, 2000).

Estes factores acima enunciados, associados à letargia, podem ser alterados através de intervenções simples (e.g., são apenas necessários 5 minutos para completar uma Ficha de Notificação (*Yellow Card*)) e qualquer obstáculo colocado relativamente à ausência das Ficha de Notificação poderá ser facilmente remediado através de uma distribuição mais alargada de fichas / cartões e/ou de sistemas *online* de notificação (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).

A identificação do conhecimento e atitudes relacionadas com a sub-notificação é uma questão fundamental quando se pretende estudar as causas da sub-notificação de RAMs. Essa identificação irá permitir o desenvolvimento de estratégias educacionais direccionadas à mudança dessas atitudes e ao estímulo da notificação de suspeitas de RAMs (LOPEZ-GONZALEZ, 2009). Tendo em consideração as diferentes características das várias classes de profissionais envolvidas na notificação de RAMs em Portugal (i.e., médicos, farmacêuticos e enfermeiros) nos próximos capítulos irão caracterizar-se essas classes, relativamente as causas específicas de sub-notificação, com base nos estudos efectuados até ao momento.



### 2.5.1.2 Médicos

Como referido anteriormente, os médicos têm um papel central na identificação e notificação das RAMs, no entanto a sub-notificação é tipicamente muito elevada entre estes Profissionais de Saúde. A estimativa média da taxa de sub-notificação dos médicos (definida como a percentagem de RAMs detectada a partir da recolha intensa de dados que não foram notificados aos relevantes sistemas de notificação espontânea) calculada por Hazell foi de 94% (HAZELL, 2006). Nestas RAMs não notificadas incluem-se frequentemente reacções adversas graves e não listadas (HEELEY, 2001). Esta situação pode levar a grandes atrasos na detecção de RAMs importantes (AHMAD, 2003).

Apesar de a sub-notificação ser a principal limitação dos sistemas de notificação de RAMs em todos os países, as suas razões não são ainda claras (HERDEIRO, 2005). Alguns factores foram descritos por vários autores (INMAN, 1976 em HERDEIRO, 2005; CASTEL, 2003) como potenciais causas dos comportamentos de sub-notificação por parte dos médicos, nomeadamente:

- Falta de percepção da importância da contribuição individual para o conhecimento geral da segurança de um medicamento;
- Falta de certeza relativamente ao diagnóstico de uma determinada RAM;
- Relação pouco comunicativa entre o médico e o doente;
- Falta de tempo;
- Falta de interesse;
- Falta de fichas de notificação;
- Medo de envolvimento em litígios.

Estudos efectuados com vários cenários indicam um insuficiente conhecimento dos médicos relativamente às questões relacionadas com a notificação de RAMs. Também se verificou que as atitudes estão associadas com um alto grau à sub-notificação de RAMs (AHMAD, 2003). De seguida, irão apresentar-se alguns dos estudos relevantes efectuados com médicos, com o objectivo de identificar as causas da sub-notificação.

Belton e o *European Pharmacovigilance Research Group* (BELTON, 1997), conduziram um *survey* em nove países da União Europeia, com o objectivo de avaliar as atitudes dos médicos na União Europeia relativamente aos seus sistemas de notificação de RAMs, por forma a identificar as razões da sub-notificação e a determinar que acções podem ser efectivas no aumentar as taxas de notificação. As

taxas de resposta e a percentagem de inquiridos que afirmaram ter notificado anteriormente uma RAM variaram substancialmente entre os países. As questões que pareceram desencorajar à notificação incluíram a indisponibilidade de fichas de notificação; a falta da morada ou do número de telefone da agência; a falta de informação, relativamente a como notificar uma RAM; e não ter tempo para notificar. Questões que, aparentemente, não desencorajaram a notificação incluíram a preocupação relativamente à segurança dos doentes; o medo de repercussões legais; a relutância em admitir que foi causado algum mal a um doente; e a ambição de recolher informação e publicar em revistas científicas.

Os resultados deste *survey*, apesar das limitações, mostraram ser possível conduzir estudos transnacionais e multilingues, indicando que há espaço para um maior desenvolvimento destas técnicas e a sua utilização alargada na EU ou em qualquer outro lugar. Os resultados deste estudo sugerem que a notificação de RAMs é feita predominantemente para as agências nacionais em vez de para as companhias farmacêuticas.

Um estudo efectuado no Norte da Suécia (BACKSTROM, 2000), com o objectivo de avaliar o conhecimento e as atitudes dos médicos dessa região relativamente à notificação de RAMs, em duas áreas estruturalmente comparáveis, concluiu que a principal razão para não se notificarem suspeitas de RAMs, foi a de que certas reacções já eram muito conhecidas, não valendo a pena notificá-las. Estas conclusões estão em linha com os actuais regulamentos Suecos de notificação de RAMs, que dizem não ser necessário notificar RAMs comuns associadas a medicamentos já há muito tempo no mercado (MPA, 1996). A segunda razão foi esquecerem-se de notificar. Outra das razões para não notificarem foi a falta de tempo para preencherem a ficha de notificação, em detrimento de outras actividades.

Na Suécia, devido as restrições económicas verificadas nos últimos anos, observou-se um aumento da pressão no sistema de saúde, passando os médicos a ter menos tempo disponível para os doentes e para despender em outras actividades, como a notificação de RAMs. Por outro lado, os Profissionais de Saúde têm que dispendir cada vez mais tempo em assuntos administrativos (BACKSTROM, 2000).

A certeza de que uma reacção observada é realmente devida a uma RAM foi uma das principais razões, apresentadas por este estudo, para notificar uma RAM. Parece que os notificadores preferem esperar até terem a certeza absoluta de que uma reacção observada é realmente devida a uma RAM. Na verdade, a um médico

é esperado que esteja certo ou quase certo quanto ao diagnóstico que faz, quando prescreve um medicamento ou quando refere um doente para um especialista. Notificar uma suspeita de RAM, muitas vezes com base numa suspeição muito fraca, é certamente uma abordagem muito diferente e que quase contraria a maneira como os médicos estão treinados para lidar com os problemas dos cuidados de saúde. Esta visão, encontrada neste estudo, parece reflectir uma interpretação errada das regras da notificação espontânea de suspeitas de RAMs (BACKSTROM, 2000).

A gravidade das reacções foi o principal factor identificado relativamente à determinação de se uma suspeita de RAM foi notificada ou não (BACKSTROM, 2000). Neste estudo observou-se terem existido poucas notificações para as companhias farmacêuticas, em linha com os regulamentos Suecos que obrigam que a motivação seja efectuada aos centros regionais de farmacovigilância (BACKSTROM, 2000).

Outro estudo foi desenhado para investigar as atitudes e incentivos à notificação de RAMs numa amostra de médicos hospitalares em geral e no sentido de utilizar enfermeiros a reportar RAMs em particular. Neste estudo foi utilizado um questionário enviado a médicos hospitalares seleccionados aleatoriamente. Os principais factores identificados para a decisão de notificar RAMs foram a gravidade da reacção, a reacção a um novo medicamento e uma reacção não usual. O factor mais importante identificado para a abstenção da notificação foi a reacção já ser bem conhecida. Não houve diferenças significativas entre os homens e as mulheres ou entre grupos etários relativamente aos aspectos anteriormente referidos. A maioria dos médicos mostrou ter uma reacção positiva ou neutra relativamente à notificação por enfermeiros. Apenas 6% dos médicos afirmaram que a sua vontade de notificar RAMs seria afectada negativamente se os enfermeiros fossem envolvidos no programa de notificações. Os resultados deste *survey* mostraram que a inclusão de enfermeiros hospitalares a notificar RAMs não iria diminuir taxa de notificações de RAMs por parte dos médicos (EKMAN, 2009).

## **Portugal**

Broeiro, em 1997, efectuou uma avaliação qualitativa e quantitativa das notificações espontâneas recebidas pelo Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED, entre 1993 e 15 de Junho de 1997, através da análise das fichas de

notificação recebidas, tirando as seguintes conclusões (BROEIRO 1997 em GOMES, 2001):

1. Foi confirmada a existência do fenómeno da sub-notificação de RAMs e de uma variação regional na notificação de RAMs;
2. Os médicos de família eram os maiores notificadores;
3. Os medicamentos mais frequentemente associados a RAMs coincidiam com os medicamentos mais prescritos;
4. Detectou-se uma morbilidade e mortalidade consideráveis, atribuíveis a reacções adversas de medicamentos.

Um estudo qualitativo, efectuado em 1999 a pedido do INFARMED (dados não publicados), utilizando entrevistas individuais a Profissionais de Saúde e grupos de discussão, tentou identificar os factores mais relevantes associados à sub-notificação de RAMs por médicos (INFARMED, 2003). Os seguintes factores parecem ser importantes quando se tenta estudar o fenómeno da sub-notificação de RAMs pelos médicos:

- A relação com a estrutura envolvente (ambiente geral na saúde e as condições da prática clínica diária; preenchimento de papéis vs. lidar com o doente e com a sua doença);
- O papel dos laboratórios farmacêuticos na informação/formação dos médicos (boa relação; considerada como uma fonte importante de informação e formação na área do medicamento);
- A relação com o doente e a responsabilidade médica (responsabilidade percebida pelo médico e pelo doente, na decisão da prescrição de um medicamento e das suas consequências);
- A relação com a autoridade reguladora (falta de conhecimento sobre atribuições e da sua importância na garantia de eficácia e segurança dos medicamentos);
- A relação com o medicamento (confiança no medicamento vs ocorrência de reacções adversas);
- A natureza da ocorrência adversa (insegurança; factos comprovados vs. suspeitas).

Concluiu-se a partir deste estudo que o médico percepção grandes custos na notificação quando comparados com os potenciais benefícios. Estes profissionais não percebem benefícios significativos para os doentes e para eles próprios

resultantes do acto de notificar. Este estudo permitiu identificar os principais grupos de factores que parecem ser determinantes na decisão de notificar RAMs por parte dos médicos:

- Grau de conhecimento sobre o sistema (existência, organização e objectivos do sistema);
- Questões culturais (significado atribuído à notificação, grau de consciência do papel individual, integração da notificação no processo global de diagnóstico e prescrição de medicamentos);
- Organização e logística (procedimentos associados à notificação, facilidade de acesso às fichas de notificação e grau de dificuldade no seu preenchimento);
- Natureza e complexidade do fenómeno em análise (dúvidas quanto ao nexo de causalidade).

As atitudes são um importante determinante da sub-notificação de RAMs (HERDEIRO, 2005). Os mesmos autores escreveram o primeiro artigo a reportar uma forte associação entre todos os “pecados mortais” de Íman, relacionados com as atitudes e a sub-notificação de RAMs. Os resultados obtidos sugerem que o tipo de especialização médica e o local de trabalho (i.e., Hospitais vs. Cuidados de Saúde Primários) exercem uma influência na notificação. Variáveis como o sexo, o número de prescrições/dia e o número de consultas/dia, não tiveram diferenças significativas entre si (HERDEIRO, 2005). Os autores observaram que, em Portugal, os médicos hospitalares tem uma probabilidade de notificar RAMs sete vezes inferior que os médicos dos cuidados de saúde primários. Estes resultados foram semelhantes aos encontrados em outros estudos efectuados em Espanha (FIGUEIRAS, 1999), na Alemanha (HASFORD, 2002), nos Estados Unidos da América (MILSTEIN, 1986) e no Reino Unido (BELTON, 1995). Esta situação pode ser devida ao facto de existirem algumas especialidades hospitalares associadas a baixos números de prescrições. Mesmo assim, o estudo revelou que este efeito permanece ou aumenta quando o ajustamento é feito por especialidade e por número de prescrições (HERDEIRO, 2005). Observou-se também uma menor probabilidade de notificações nas especialidades cirúrgicas e médico-cirúrgicas, dados estes em linha com outros obtidos por estudos (FIGUEIRAS, 1999; BACKSTROM, 2000), provavelmente devido a diferenças na formação pós-graduada frequentada (DAVIS, 1992).

A inclusão de assuntos relacionados com farmacovigilância nos *curricula* do ensino pré-graduado e pós-graduado é vital para o conhecimento médico (REHAN, 2002; COX, 2004). No entanto, a formação nesta área varia significativamente entre países e entre universidades do mesmo país (DAVIS, 1992; BELTON, 1997; BATES, 2001; REHAN, 2002; RODRIGUES-MONGUIO, 2003; COX, 2004; PIRMOHAMED, 2004). Tendo em consideração a baixa probabilidade de notificação de RAMs em ambiente hospitalar, os autores consideram que seria importante dar prioridade às intervenções hospitalares, quando se desenham intervenções na área da sub-notificação (KOCH-WESER, 1969; COSENTINO, 1999).

Este estudo também mostrou que as atitudes dos médicos podem ser modeladas em referência às 9 (inicialmente 7) razões propostas por Inman (INMAN, 1976 em HERDEIRO, 2005; INMAN, 1996). Os dados indicam os médicos portugueses não vêem qualquer necessidade de uma recompensa financeira adicional, uma vez que consideram a notificação de RAMs como um dever profissional e como algo que de forma alguma compromete a sua responsabilidade profissional. A ambição de publicar não foi considerada como um factor importante de sub-notificação entre os médicos portugueses (HERDEIRO, 2005).

A associação entre a probabilidade de notificar RAMs e todas as cinco razões propostas por Inman relacionadas com RAMs (i.e., insegurança, difidência, indiferença, complacência e ignorância), ficou demonstrada pela primeira vez através deste estudo, contrariamente a outros que apenas verificaram esta relação com uma, duas, três ou quatro das razões apontadas. Esta diferença pode dever-se à utilização neste estudo, de uma Escala Visual Analógica (EVA (VAS)), que permitiu detectar pequenas diferenças (mas importantes) nas atitudes dos médicos, não discerníveis em escalas do tipo categorial com 3 ou 4 categorias (HERDEIRO, 2005). Graças a estas escalas foi possível detectar uma forte associação entre as atitudes e a notificação de RAMs. De acordo com os dados obtidos, potenciais alterações poderiam elevar a probabilidade de notificação para mais de 100% no caso da insegurança, dissidência e indiferença e de mais de 50% no caso da complacência e da ignorância (HERDEIRO, 2005).

Segundo os autores, a forte associação identificada entre o conhecimento/atitudes e a sub-notificação de RAMs por médicos, pode indicar que as intervenções educacionais/formativas que são desenhadas com o propósito de alterar essas “crenças”, possam trazer melhorias significativas, na notificação das RAMs (i.e., Modelo de Conhecimento-Atitude-Prática (CAP/KAP) (HERDEIRO, 2004)). Para que tal aconteça, é necessário que as estratégias a implementar

melhorem o balanço entre os médicos, o seu ambiente (doentes, colegas, administração do sistema de saúde e indústria farmacêutica) e a sua motivação relacionada com a notificação de RAMs (HERDEIRO, 2004). As intervenções educacionais/formativas devem envolver todas as instituições potencialmente relacionadas com a notificação de RAMs (e.g., Universidades, Unidades de Farmacovigilância e outras instituições do sistema de saúde) e os Profissionais de Saúde, por forma a assegurar de que estas actividades fazem parte da rotina do seu dia a dia de trabalho (HERDEIRO, 2005).

### 2.5.1.3 Farmacêuticos

Ahmad, num estudo de revisão a uma amostra de notificações de RAMs graves recebidas pela *Food and Drug Administration* (FDA), constataram que: a qualidade das notificações dos médicos e dos farmacêuticos eram idênticas; e que 68% de todas as notificações graves foram originadas por farmacêuticos (AHMAD, 1996). Apesar destes valores, verifica-se que o número de notificações submetidas por farmacêuticos, em muitos países, é mais baixa do que o esperado (HERDEIRO, 2006).

As causas da sub-notificação de RAMs pelos farmacêuticos ainda não tinham sido estudadas até ao estudo efectuado por Herdeiro (HERDEIRO, 2006). De acordo com os autores não foram encontrados, à data, quaisquer estudos de avaliação da influência exercida pelos vários factores (i.e., conhecimento, atitudes, características profissionais e pessoais) na notificação de RAMs por Farmacêuticos. Em apenas três (3) estudos foram descritas as opiniões e as atitudes em relação à notificação de RAMs (GENERALI, 1995; SWEIS, 2000; VAN GROOTHEEST, 2004a). Neste trabalho, os autores observaram que o conhecimento e as atitudes exercem uma forte influência na notificação das RAMs por parte dos farmacêuticos, tal como nos médicos. Os farmacêuticos que trabalham em hospitais tem uma maior tendência para notificar RAMs que os seus colegas das farmácias comunitárias. Em Portugal, as notificações anuais dos farmacêuticos comunitários são inferiores a 1% por farmacêutico, quando comparadas com valores de 43% na Holanda (VAN GROOTHEEST, 2003b). Constatou-se que as notificações de RAMs efectuadas pelos farmacêuticos hospitalares foram vinte (20) vezes superior às dos farmacêuticos comunitários, o que vai ao encontro dos resultados obtidos em outros estudos (TARAS-ZASOWSKI, 1989). As diferenças observadas entre as notificações de RAMs pelos farmacêuticos hospitalares e pelos farmacêuticos comunitários (i.e.,

relacionadas com o local de trabalho), foram identificadas por Herdeiro (HERDEIRO, 2006) como sendo devidas ao facto de:

- i) Os farmacêuticos hospitalares estarem tipicamente mais informados em relação a assuntos de farmacovigilância e de farmacologia clínica (CALVERT, 1999);
- ii) Haver um contacto permanente e frequente dos farmacêuticos hospitalares com os doentes que sofrem RAMs graves (GENERALI, 1995);
- iii) Os farmacêuticos hospitalares terem uma relação mais próxima com médicos (GENERALI, 1995), que por vezes lhes delegam a notificação das RAMs.

A maioria dos farmacêuticos apenas notifica RAMs quando tem a certeza de que elas estão associadas a um determinado medicamento e acredita que as RAMs realmente graves, já estão bem documentadas quando o medicamento é colocado no mercado. Estas atitudes verificaram-se estar também associadas à sub-notificação de RAMs, o que implica que as atitudes e os comportamentos deverão ser o foco de atenção, quando se desenha um estudo interventivo com o objectivo de diminuir a sub-notificação de RAMs (HERDEIRO, 2006).

Os investigadores constataram que os farmacêuticos sentiam que a notificação de RAMs é uma obrigação profissional e de que não necessitam de incentivos financeiros para o fazer. Não consideram que a notificação de RAMs lhes possa colocar quaisquer problemas legais (HERDEIRO, 2006). Neste estudo, contrariamente a outros (GREEN, 1997; SWEIS, 2000), os farmacêuticos portugueses não consideraram que a falta de tempo fosse uma razão importante para a sub-notificação, quer em termos de identificação da RAM, quer em termos de preenchimento da ficha de notificação. No entanto, 50% dos farmacêuticos admitiram ter dificuldades em comprovar que um determinado medicamento é responsável por uma dada RAM (HERDEIRO, 2006).

Os autores deste estudo verificaram que a maioria dos “7 pecados mortais” de Inman (INMAN, 1976 em HERDEIRO, 2005; INMAN, 1996) relativos às causas da sub-notificação podiam ser comuns às dos médicos, nomeadamente: nenhuma das causas relacionadas com a actividade profissional mostrou ter alguma influência na notificação de RAMs; dos 5 factores ligados às atitudes (i.e., complacência, ignorância, difidência, indiferença e insegurança), os 3 primeiros parecem estar associados uma menor probabilidade de notificação entre farmacêuticos. A comparação com outros estudos revelou-se difícil dado ter sido utilizada uma EVA



(VAS) (mais precisa) neste estudo, em vez de uma escala categorial; e por não haver estudos deste tipo realizados com farmacêuticos (HERDEIRO, 2006). Os resultados obtidos neste estudo mostram uma grande concordância com um estudo realizado em Espanha (FIGUEIRAS, 1999) e outro em Portugal (HERDEIRO, 2005), ambos com médicos.

Segundo os autores, a forte associação identificada entre o conhecimento/attitudes e a sub-notificação de RAMs por farmacêuticos, pode indicar que as intervenções educacionais/formativas que são desenhadas com o propósito de alterar essas “crenças”, possam trazer melhorias importantes na notificação de RAMs (i.e., Modelo de Conhecimento-Atitude-Prática (CAP/KAP) (HERDEIRO, 2004)). Para que tal aconteça, é importante que estas estratégias a implementar melhorem o balanço entre os farmacêuticos, o seu ambiente (doentes, colegas, administração do sistema de saúde e indústria farmacêutica) e a sua motivação relacionada com a notificação de RAMs (HERDEIRO, 2004). As intervenções educacionais/formativas devem envolver todas as instituições potencialmente relacionadas com a notificação de RAMs (e.g., Universidades, Unidades de Farmacovigilância e outras instituições do sistema de saúde) e os Profissionais de Saúde, por forma a assegurar de que estas actividades fazem parte da rotina do seu dia-a-dia de trabalho (HERDEIRO, 2006). A alta taxa de resposta registada pelos farmacêuticos portugueses que responderam ao questionário do estudo, não só reforça a validade interna deste estudo, como também indica o grande interesse dos farmacêuticos portugueses em participar activamente no Sistema Nacional de Farmacovigilância (HERDEIRO, 2006).

#### **2.5.1.4 Enfermeiros**

Backstrom efectuou um estudo que comparou as taxas de notificações de enfermeiros entre dois departamentos de medicina geriátrica, em hospitais Suecos (BACKSTROM, 2002). Um grupo de enfermeiros foi sujeito a um programa de formação na área farmacovigilância e o outro não. O programa de treino consistiu em 24 sessões de formação, que focaram assuntos como as RAMs, a notificação espontânea e aspectos relacionados com o tratamento específico dos idosos. Este programa foi complementado por sessões de discussão aberta sobre vários problemas dos medicamentos. O objectivo deste estudo foi investigar se enfermeiros treinados poderiam constituir um recurso útil na melhoria de taxa de notificações na Suécia.

A maioria das razões identificadas neste estudo para a notificação ou não notificação de RAMs por enfermeiros, parece não diferir daquelas encontradas para os médicos num estudo semelhante efectuado pelo mesmo autor (BACKSTROM, 2000). A partir dos resultados obtidos, teoricamente, se a mesma estratégia de formação fosse aplicada a todos os departamentos geriátricos da Suécia, poderiam ser notificadas mais 900 novas notificações de RAMs anualmente, das quais mais de 300 poderiam ser consideradas como reacções graves. De facto, verificou-se que a notificação pelos enfermeiros durante o período do estudo e sob as condições prevalentes, resultou pelo menos num aumento das taxas de notificação de RAMs de dez (10) vezes (BACKSTROM, 2002).

Neste estudo observou-se que o período desde a ocorrência das RAMs até à sua recepção e notificação foi consideravelmente curto. Um tempo de notificação mais curto poderia certamente ser importante para a Saúde Pública, especialmente para medicamentos novos no mercado (BACKSTROM, 2002). Das notificações efectuadas pelos enfermeiros, 39% foram consideradas como graves, à semelhança dos valores encontrados para os médicos. Os autores consideraram que a proporção de reacções adversas graves e não graves é provavelmente similar para toda a Suécia e confirma os resultados encontrados em estudos conduzidos noutros países europeus (HALL, 1995; MORRISON-GRIFFITHS, 2000; WINSTANLEY, 1989).

A maioria dos enfermeiros considera-se capaz de notificar RAMs. Em 1988, menos de 10% de todas as RAMs graves e fatais eram de facto notificadas (RAWLINS, 1988). Se os enfermeiros recebessem formação e fossem mais encorajados a notificar as suspeitas de RAMs, o número total de RAMs recebidas deveria quase certamente aumentar. Este aumento poderia elevar à possibilidade de uma detecção mais precoce de novas RAMs e com isso ajudar a evitar ou minimizar as potenciais RAMs graves (BACKSTROM, 2002).

#### **2.5.1.5 Doentes/Utentes**

Conforme descrito no capítulo 2.4.4, existe pouca informação relativamente à forma como a informação é recebida e tratada pelos SNEs e pelas companhias farmacêuticas. Embora exista uma grande vontade e motivação manifestada pelos doentes em notificar as potenciais RAMs por si experimentadas, são ainda poucos os países que formalizaram a inclusão dos doentes nos seus SNEs, sendo uma experiência ainda muito recente. Tendo em consideração a falta de informação existente, naturalmente não foi encontrada na literatura qualquer alusão à sub-

notificação de RAMs por doentes. No entanto, é de supor que possa existir alguma sub-notificação de RAMs pelos doentes quer por desconhecimento do sistema e quer por receios vários.

## **2.5.2 Medidas implementadas para diminuir a sub-notificação de RAMs**

### **2.5.2.1 Médicos**

Segundo a revisão de literatura efectuada por Hazell e Shakir, parece que a formação pode melhorar a notificação de RAMs, pelo menos a curto prazo (HAZELL, 2006). Por exemplo, em 2001 num estudo de Lewis (LEWIS, 2001) sobre o uso de medicamentos e a monitorização de eventos adversos em crianças na Alemanha, constatou-se que após formação dos médicos a taxa de sub-notificação situou-se nos 36%. Mas, ao se direccionarem as acções formativas deve-se tomar em consideração que as taxas de sub-notificação entre os Médicos de Clínica Geral e de Médicos Especialistas não variam e que na notificação selectiva das RAMs graves vs. RAMs não graves também não existe uma grande variação, embora as taxas de sub-notificação sejam menores no caso das RAMs graves (HAZELL, 2006).

Até ao momento, que se tenha conhecimento, apenas quatro estudos (NAZARIO, 1994; SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a; McGETTIGAN, 1997) avaliaram a efectividade de intervenções educacionais com o objectivo de aumentar a notificação entre os médicos (não sendo nenhum deles um ensaio controlado). Figueiras (2004) efectuou um ensaio controlado e aleatório entre médicos no norte de Portugal, com o objectivo de avaliar se uma intervenção educacional poderia aumentar a notificação de RAMs. Neste estudo foram avaliadas as alterações das taxas de notificação de RAMs, a qualidade das notificações e duração do efeito dessa intervenção (FIGUEIRAS, 2006).

Neste estudo, num ensaio controlado e aleatório de *cluster*, observou-se que a taxa de notificação de RAMs pelos médicos aumentou 10 vezes (95% IC, 3,81-27,51) no ano seguinte após a intervenção educacional, que teve a duração de uma hora. Este efeito foi máximo nos primeiros 4 meses, tendo-se atenuado até aos 12 meses após a intervenção, mas fazendo-se sentir neste período significativamente. Aos 13-16 meses, esse efeito já não se sentiu significativamente. No entanto, relativamente poucos médicos foram seguidos durante esse intervalo, tendo sido

notificadas poucas RAMs, durante esse período. Foi também observado que com esta intervenção, o aumento da taxa de notificação de RAMs graves, de grande causalidade, inesperadas e relacionadas com novos medicamentos, o que levou a uma melhoria da qualidade das notificações (FIGUEIRAS, 2006).

Mesmo considerando a grande variação nos intervalos de confiança (IC) dos resultados encontrados neste estudo, a magnitude das mudanças na performance dos médicos foi muito maior do que as encontradas em outros estudos de mudança de comportamento de médicos (THOMSON O'BRIEN, 2000; THOMSON O'BRIEN, 2001; DAVIS, 1999). Apesar de um número de factores poder contar para o efeito de uma intervenção destinada a alterar os comportamentos profissionais (GRIMSHAW, J.M., 2001; THOMSON O'BRIEN, 2000; DAVIS, 1995; SOUMERAI, 1990; FEELY, 1990), ter as RAMs como alvo de intervenção neste estudo pode ter sido importante neste ensaio e pode também ter contado para as altas magnitudes de efeito registadas por outros investigadores, que abordaram este tema em ensaios não controlados (NAZARIO, 1994; SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a; McGETTIGAN, 1997).

Neste estudo as únicas co-intervenções utilizadas foram um folheto informativo de baixo custo e uma ficha de notificação de RAMs, actuando ambos os documentos como um instrumento facilitador e como um recordatório (CASTEL, 2003). As mensagens foram transmitidas através de uma visita interactiva, o que pode aumentar a efectividade da mensagem (FIGUEIRAS, 2006). No entanto, outros estudos utilizaram intervenções múltiplas, como *mailings* (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a; McGETTIGAN, 1997), *newsletters* (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a), apresentações orais (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a), recordatórios verbais (McGETTIGAN, 1997), artigos em *newsletters* das instituições onde os médicos trabalhavam (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a), anúncios (SCOTT, 1990) e a coordenação entre médicos e farmacêuticos hospitalares (NAZARIO, 1994; McGETTIGAN, 1997).

Os autores concluíram que se a melhoria obtida no ensaio fosse aplicada a toda a região norte de Portugal, a taxa de notificação de RAMs pelos médicos aumentaria de 26 para 160 notificações por milhão de habitantes por ano, o que a juntar as 25 notificações por milhão de habitantes por ano efectuadas pelos farmacêuticos, já seria um número de notificações próximo do valor recomendado pela OMS (i.e., 200 a 300 notificações por milhão de habitantes por ano).

Os EUA, o Canadá, a Alemanha e a Itália são países que tem um reduzido número de notificações de RAMs, efectuadas por médicos para as autoridades

regulamentares. Se a taxa de notificação aumentasse nesses países como aumentou no estudo de Figueiras (FIGUEIRAS, 2006), isso poderia representar uma melhoria significativa na sua taxa de notificação. Mesmo em países como a Suécia e o Reino Unido, onde as suas taxas de notificação são consideradas como elevadas, mas que continuam a ter uma sub-notificação muito elevada (BACKSTROM, 2004; FLETCHER, 1991), este tipo de intervenção também poderia ter um impacto muito positivo na sua taxa de notificação. De facto, se os resultados obtidos neste estudo pudessem ser replicados ao longo do tempo e noutros cenários, muitos países poderiam ser capazes de melhorar substancialmente a taxa de notificação de RAMs, quer em termos de volume quer em termos de relevância, por intermédio de estratégias educacionais desenhadas e direccionadas para as necessidades específicas de formação dos médicos e assim melhorar a monitorização da segurança dos medicamentos (FIGUEIRAS, 2006).

#### **2.5.2.2 Farmacêuticos**

Segundo Herdeiro, são poucos os estudos que abordam a efectividade de intervenções educacionais em farmacêuticos (HERDEIRO, 2008). Apenas foi encontrado na literatura um estudo que avaliasse a efectividade de uma intervenção educacional em farmacêuticos focada nas suas atitudes e comportamentos face à notificação de RAMs. Esse estudo efectuado por Herdeiro em 2004 (HERDEIRO, 2008), faz parte de uma investigação mais abrangente destinada a reduzir a sub-notificação de RAMs na região norte de Portugal, e que inclui um trabalho semelhante efectuado por Figueiras em 2004 (FIGUEIRAS, 2006) com médicos (ver 2.5.2.1).

Numa primeira fase do projecto (Fase I) o conhecimento e as atitudes dos farmacêuticos relativamente à sub-notificação de RAMs foram estudadas num estudo de caso-controlo (HERDEIRO, 2006) (para mais detalhes ver 2.4.2). Na Fase II do projecto foi implementada uma intervenção educacional customizada para modificar o conhecimento e as atitudes identificados na Fase I, tendo sido utilizado um ensaio controlado, aleatório, de *cluster* para avaliar a sua efectividade. Nesta segunda fase do projecto foram avaliadas as alterações nas taxas de notificação de RAMs como resultado da intervenção, da qualidade da notificação e da duração do efeito da intervenção (HERDEIRO, 2008).

Neste estudo a notificação de RAMs foi estimulada por intervenções educacionais com a duração de uma hora. Observou-se um aumento de 6 vezes na taxa de notificação de RAMs durante o ano seguinte à intervenção educacional. Em

termos de relevância também as RAMs graves, inesperadas, com alta causalidade e relativas a novos medicamentos foram as mais notificadas. O número de notificações por farmacêuticos aumentou 5,9 vezes (HERDEIRO, 2008).

Contrariamente aos farmacêuticos de países como a Finlândia, a Suécia ou até recentemente do Reino Unido, os farmacêuticos em Portugal notificam as RAMs directamente e independentemente, para a respectiva autoridade de saúde. Em outros estudos realizados havia interacção entre os Profissionais de Saúde (KIMELBLATT, 1988; FINCHAM, 1989; NAZARIO, 1994) mas no estudo de Herdeiro (HERDEIRO, 2008), não houve qualquer intervenção dos farmacêuticos com outros Profissionais de Saúde, pois o objectivo da intervenção era modificar os conhecimentos previamente estudados num estudo de caso controlo (HERDEIRO, 2006). Os princípios utilizados em outras estratégias de educação médica continua foram utilizados neste estudo, para explicar a grande amplitude do efeito da intervenção observada (DAVIS, 1995; THOMSON O'BRIEN, 2000; AVORN, 2000), nomeadamente:

- a) A natureza da audiência alvo da intervenção (KIMELBLATT, 1988; FINCHAM, 1989; NAZARIO, 1994);
- b) O facto de a intervenção ter sido desenhada para ser a mais activa possível (THOMSON O'BRIEN, 2000);
- c) O facto da intervenção ter sido desenhada com base nas deficiências identificados num estudo anterior (DAVIS, 1995; HERDEIRO, 2006);
- d) O facto de que a entidade promotora da intervenção ter sido académica (SCHLIENGER, 1999).

Se o aumento observado no grupo intervencionado pudesse se aplicado a toda a região norte de Portugal, as notificações efectuadas pelos farmacêuticos poderiam aumentar de 12 para 127 notificações por milhão de habitantes por ano. A combinação desta taxa de notificação com a taxa obtida por uma intervenção semelhante envolvendo médicos (FIGUEIRAS, 2006), levaria a que a taxa de notificação na região norte de Portugal pudesse chegar às quase 300 notificações por milhão de habitantes por ano, colocando esta região de Portugal ao nível dos países com maiores taxas de notificação no mundo (VAN GROOTHEEST; 2004).

### **2.5.2.3 Enfermeiros**

Não foram encontradas na literatura quaisquer referências a intervenções sobre as atitudes e comportamentos dos enfermeiros relativamente à sub-notificação de RAMs.

### **2.5.2.4 Doentes/Utentes**

Não foram encontradas na literatura quaisquer referências a intervenções sobre as atitudes e comportamentos dos enfermeiros relativamente à sub-notificação de RAMs.

### **2.5.2.5 Outras iniciativas**

Numa tentativa de melhorar o SNE e de diminuir as taxas de notificação de RAMs, outras iniciativas foram desenvolvidas e implementadas, incidindo mais nos sistemas e processos de notificação, em vez de estarem focadas directamente nos Profissionais de Saúde ou nos doentes. Estas iniciativas partiram principalmente do Reino Unido, com maior ou menor sucesso. De seguida, irão apresentar-se resumidamente algumas das iniciativas mais relevantes.

#### Monitorização de Eventos de Prescrição (*Prescription Event Monitoring*)

Como complemento à notificação espontânea de suspeitas de RAMs, alguns países como a Inglaterra, o país de Gales e a Nova Zelândia, implementaram um sistema de Monitorização de Eventos de Prescrição (*Prescription Event Monitoring* (PEM)), em que são solicitados todos os eventos adversos de doentes a receber medicamentos seleccionados que se encontram em monitorização (BLENKINSOPP, 2006). Em Inglaterra, a *Drug Safety Research Unit* (DSRU) é a entidade responsável pelo sistema Monitorização de Eventos de Prescrição, conduzindo estudos de coorte, numa selecção de medicamentos recentemente comercializados na clínica geral. Todos os doentes em Inglaterra, aos quais foram dispensados medicamentos seleccionados, são identificados para estes estudos pela Autoridade do Preço de Prescrição (*Prescription Pricing Authority*).

### Esquema dos Cartões Amarelos (*Yellow Card Scheme*)

Em 1964, foi estabelecido no Reino Unido o Esquema de Cartões Amarelos (*Yellow Card Scheme*). É um sistema voluntário de notificação de RAMs por médicos, dentistas e delegados do Ministério Público (*coroners*). Neste sistema, os prescritores têm que preencher um cartão amarelo impresso ou electrónico e submetê-lo para o *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA), a agência do medicamento do Reino Unido. Ao longo da última década outros Profissionais de Saúde, como os farmacêuticos e os enfermeiros, foram incluídos neste sistema (BLENKINSOPP, 2006). O principal objectivo deste sistema foi criar fichas de notificação de RAMs com uma cor facilmente identificável, facilitando o processo de notificação. Normalmente as fichas têm cores diferentes para os vários Profissionais de Saúde. Este sistema foi implementado em vários países, incluindo Portugal.

### Triângulo Negro (*Black triangle*)

Como referido anteriormente, quando os medicamentos são colocados no mercado a sua informação de segurança é muito limitada, pelo que é necessário que os novos medicamentos sejam intensamente monitorizados por forma a se poder confirmar o seu perfil de risco/benefício. No Reino Unido, foi criado um sistema em que os novos medicamentos e as vacinas são identificados através de um símbolo de um triângulo negro invertido (▼) colocado nas literaturas dos medicamentos (e.g., Folhetos Informativos); os pormenores desta iniciativa encontram-se divulgados em

(<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Medicines/Reportingsuspectedadversedrugreactions/Healthcareprofessionalreporting/BlackTriangleScheme/index.htm>). Neste sistema, todas as suspeitas de RAMs relativas aos medicamentos e vacinas identificados com triângulo negro invertido (▼), mesmo que muito pequenas, devem ser notificadas ao Comité de Segurança dos Medicamentos (*Committee of Safety of Medicines*), através do sistema das fichas de notificação amarelas (*Yellow Card Scheme*). Apesar deste sistema ser obrigatório, as reacções adversas são sub-notificadas e poucos médicos, no Reino Unido, conhecem o significado do símbolo do triângulo negro (BELTON, 1995).

Martin (1998), verificou que existe uma notificação selectiva para o Comité de Segurança dos Medicamentos (*Committee of Safety of Medicines*), em que os clínicos gerais notificam uma maior proporção de reacções adversas, consideradas



como de maior preocupação clínica. O mesmo autor verificou ainda que a estimativa da taxa de sub-notificação, com este esquema, corresponde a estimativas anteriores para clínicos gerais, considerando ser necessário reforçar a mensagem de que os médicos devem submeter as fichas de notificação amarelas (*Yellow Cards*) para todas as suspeitas de RAMs de medicamentos de triângulo negro.

A exemplo do Reino Unido, as agências nacionais dos outros países deverão produzir/desenvolver orientações mais específicas relativamente ao tipo de reacções a serem notificadas e aos medicamentos/produtos de especial interesse (BELTON, 1997).

### 3 Caracterização do problema e justificação do estudo

A sub-notificação de RAMs é um reconhecido problema internacional, sendo Portugal um dos países que apresenta uma das mais baixas taxas de notificação na UE (GOMES, 2001; HERDEIRO, 2005; HERDEIRO, 2006). O facto de muitas RAMs não serem notificadas para os respectivos centros de farmacovigilância, tem um grande impacto económico nos serviços de saúde, constituindo um grave problema de Saúde Pública, em termos do aumento da morbilidade e da mortalidade (BACKSTROM, 2000; BLENKINSOPP, 2006; HERDEIRO, 2008; LOPEZ-GONZALEZ, 2009).

São necessários mais estudos para avaliar o impacto da sub-notificação nas decisões de Saúde Pública e para avaliar as iniciativas mais recentes para melhorar as notificações como a notificação *online*, a notificação de RAMs por farmacêuticos e por enfermeiros, um maior *feedback* aos notificadores e potenciais ligações com a formação contínua (HAZELL, 2006).

Em Portugal, existem poucos estudos que abordem a problemática da sub-notificação, em relação aos factores que influenciam a sub-notificação e em relação à avaliação da efectividade de intervenções destinadas a diminuir a taxa de sub-notificação de RAMs. Por um lado a identificação dos factores que influenciam a sub-notificação permitem a criação de estratégias de intervenção especificamente desenhadas com o objectivo de endereçar esse problema (HERDEIRO, 2005). Por outro lado está provado que a implementação de intervenções educacionais sobre as causas da sub-notificação, podem diminuir as taxas sub-notificação.

De acordo com a literatura recolhida, foram realizados na Região Norte de Portugal dois estudos relativos à identificação das causas da sub-notificação de RAMs, um em médicos (HERDEIRO, 2005) e outro em farmacêuticos (HERDEIRO, 2006). Na mesma região também foram efectuados dois estudos relativos à avaliação do impacto de intervenções educativas, um em médicos (FIGUEIRAS, 2006) e outro em farmacêuticos (HERDEIRO, 2008). Os dois últimos estudos tiveram resultados muito positivos, demonstrando que as acções aumentaram a taxa de notificação nessa região. No entanto, os estudos foram apenas efectuados numa região de Portugal Continental; as intervenções educacionais foram pontuais e foram apenas seguidas por um ano, observando-se uma nova diminuição da taxa de notificação ao fim desse ano; não há qualquer estudo relativo às causas de sub-notificação de enfermeiros; a interacção das várias classes de Profissionais de Saúde envolvidas na notificação de RAM em Portugal nunca foi estudada, relativamente ao fenómeno da sub-notificação de RAMs.

Assim, é necessária a realização de um estudo que inclua todos os Profissionais de Saúde envolvidos na notificação de RAMs, que procure os factores associados à sub-notificação de RAMs por estes profissionais, abrangendo todo o Portugal Continental e que avalie o impacte das intervenções educacionais implementadas a longo prazo; ele poderá trazer evidentes benefícios tanto em termos de Saúde Pública, como em termos económicos para o SNS.

## **4 Finalidade, objectivos e hipóteses do estudo**

### **4.1 Finalidade**

A finalidade deste projecto é contribuir para o aumento da taxa de notificação de RAMs pelos médicos, farmacêuticos e enfermeiros em Portugal.

### **4.2 Objectivos**

#### **4.2.1 Gerais**

1. Caracterizar o conhecimento, as atitudes e o comportamento dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros em relação à notificação de RAMs em Portugal Continental, identificando os principais motivos da sub- notificação.
2. Caracterizar a efectividade de intervenções educacionais de longo termo, dirigidas às causas então identificadas e destinadas a reduzir a sub-notificação de RAMs em Portugal Continental.

#### **4.2.2 Específicos**

1. Caracterização do conhecimento e das atitudes dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros, entre as várias Regiões de Saúde de Portugal Continental;
2. Caracterização do conhecimento e das atitudes entre médicos, farmacêuticos e enfermeiros nas várias Regiões de Saúde de Portugal Continental;
3. Caracterização da efectividade das medidas educacionais propostas na diminuição da taxa de sub-notificação de RAMs entre: (1) Regiões de Saúde de Portugal Continental; (2) médicos, farmacêuticos e enfermeiros; (3) intervenções educacionais de diferente duração.

### **4.3 Hipóteses do estudo**

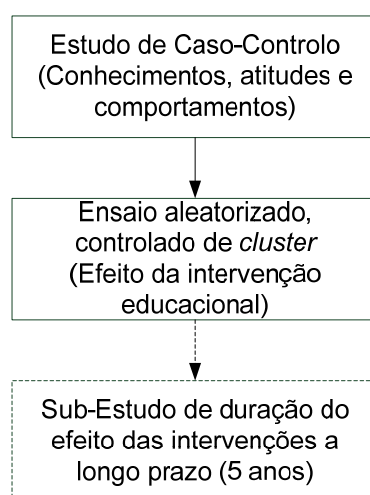
- i) O conhecimento e as atitudes dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros, em relação à notificação de RAMs, são semelhantes entre as várias Regiões de Saúde de Portugal Continental;
- ii) O conhecimento e as atitudes dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros, em relação à notificação de RAMs, são semelhantes entre as várias classes de Profissionais de Saúde;

- iii) A implementação de medidas educacionais de longo termo, envolvendo todas as classes de Profissionais de Saúde, aumenta substancialmente a taxa de notificação de RAMs de uma forma sustentada, para valores próximos de 200 a 300 notificações por milhão de habitantes por ano.

## 5 Métodos

### 5.1 Selecção do tipo de estudo e o seu delineamento preliminar

Tendo em consideração os objectivos do estudo, serão consideradas várias metodologias adaptadas às diferentes fases do trabalho, a ser efectuadas de acordo com o esquema da Figura 6. Deste modo, o estudo proposto é uma combinação de sub-estudos complementares e estrutura-se nas seguintes fases.



**Figura 6** – Métodos a utilizar nas sucessivas fases do trabalho.

#### 5.1.1 Estudo de caso-controllo

Nesta primeira fase do trabalho pretende-se caracterizar o conhecimento, as atitudes e o comportamento dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros, relativamente à notificação de RAMs em Portugal Continental. Para o efeito, irá efectuar-se um estudo de caso-controllo, considerando como casos, os Profissionais de Saúde que notificaram pelo menos uma RAM para as Unidades Regionais de Farmacovigilância, num determinado período; e como controlos, os Profissionais de Saúde que não notificaram qualquer RAM no período seleccionado. A exposição define-se pelo grau de conhecimentos e atitudes. Os controlos serão seleccionados através de uma amostragem aleatorizada simples. O estudo será conduzido através de um questionário de auto-resposta.

A inclusão de três ou mais categorias de resultado no desenho do estudo (e.g., 1 – não notificou qualquer RAM, 2 – efectuou 1 ou 2 notificações de RAMs, 3 –

efectuou 3 ou mais notificações de RAMs) poderia identificar quaisquer gradientes de resposta que pudessem eventualmente existir, permitindo consolidar as conclusões a tirar do estudo. No entanto, o facto de serem notificadas relativamente poucas RAMs em Portugal (i.e., no ano de 2007 foram notificadas 1559 RAMs, incluindo as RAMs de ensaios clínicos), distribuídas pelas várias Regiões de Saúde e classes de Profissionais de Saúde, não permitiu a inclusão de mais categorias de exposição, pois tal iria implicar um aumento acentuado da dimensão da amostra ou uma redução da qualidade dos dados, sem benefícios proporcionais associados. Deste modo, foi decidido que o estudo de caso-controlo fosse desenhado com apenas 2 categorias de resultado (i.e., 1 – não notificou qualquer RAM, 2 – efectuou pelo menos 1 notificação de RAM). As categorias de exposição irão ser definidas por: nível elevado e nível baixo de conhecimentos e atitudes.

### **5.1.2 Ensaio aleatorizado, controlado de *cluster***

A segunda fase do trabalho vai desenvolver-se com base nos resultados obtidos na primeira fase do trabalho. Na primeira fase terão sido identificados os factores que influenciam a sub-notificação de RAMs, entre as várias classes de Profissionais de Saúde e entre as Regiões de Saúde de Portugal Continental. Assim, nesta segunda fase, serão implementadas intervenções educacionais específicas para os factores identificados nos vários grupos, com o objectivo de modificar o conhecimento e as atitudes dos Profissionais de Saúde, relativamente à notificação de RAMs. Este tipo de intervenção (i.e., educacional) foi escolhida porque: i) já é reconhecida a eficácia das intervenções educacionais no aumento da notificação de RAMs a curto prazo, de acordo com uma revisão sistemática da literatura efectuada por Hazell e Shakir (HAZELL, 2006); ii) os factores relacionados com o conhecimento e as atitudes (i.e., difidência, complacência, indiferença, insegurança e letargia), identificados em vários estudos como os mais frequentemente associados à sub-notificação de RAMs, serão facilmente modificáveis através de intervenções educacionais (LOPEZ-GONZALEZ, 2009).

A avaliação de intervenções educacionais destinadas a aumentar a notificação de RAMs pelos Profissionais de Saúde não tem sido um tema especialmente abordado pelos investigadores. Após pesquisa foram encontrados apenas sete estudos centrados nesta temática, dos quais três foram efectuados com médicos (SCOTT, 1990; McGETTIGAN, 1997, FIGUEIRAS, 2006), dois com farmacêuticos (KIMELBLATT, 1988; HERDEIRO, 2008) e dois com médicos e farmacêuticos (FINCHAM, 1989a; NAZARIO, 1994). Não foram encontrados estudos deste tipo

com enfermeiros. Os métodos utilizados nestes estudos, com a excepção dos estudos efectuados por Figueiras (2006) e por Herdeiro (2008), apenas mediram as notificações de RAMs, em determinadas instituições, antes e depois da implementação de intervenções educacionais de vários tipos. Figueiras (2006) e Herdeiro (2008), utilizaram como método de avaliação da efectividade das intervenções educacionais ensaios aleatorizados, controlados de *cluster*, permitindo a comparação de *clusters* de Profissionais de Saúde (i.e., médicos e enfermeiros respectivamente) em que houve intervenção educacional com outros em que essa não ocorreu, tendo esses *clusters* de Profissionais de Saúde sido escolhidos aleatoriamente.

Os estudos de *cluster* são particularmente úteis quando se pretende efectuar uma avaliação numa determinada área ou organização, em que a unidade de intervenção é um *cluster* geográfico ou organizacional, contrariamente a outros estudos em que a unidade de intervenção e análise é o indivíduo (e.g., ensaios clínicos). Numa perspectiva teórica, as mudanças nos serviços de saúde ou nas políticas de saúde, são normalmente implementadas dentro de determinadas áreas/regiões e organizações de saúde, não ocorrendo a um nível individual. Numa perspectiva prática, são várias as razões que levam a que uma avaliação baseada em *clusters* seja a mais apropriada, nomeadamente em situações em que se deseje que uma intervenção afecte todos os membros numa área geográfica. As avaliações baseadas em *clusters* também permitem que sejam incluídos *clusters* ao nível do resultado e *clusters* ao nível das variáveis de confundimento (Ukoumunne, 1999). Dadas estas características, o autor pensa ser apropriado efectuar, neste estudo, um ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*, para avaliar a efectividade das intervenções educacionais. Na Figura 7 encontra-se um esquema do desenho do estudo a realizar.

A utilização de uma avaliação baseada em *clusters* espaciais pode reduzir a contaminação entre os grupos de intervenção. A “contaminação entre *clusters*” pode ser benéfica num contexto de avaliações nas comunidades. Os indivíduos de um mesmo *cluster* tendem a misturar-se e como consequência a intervenção é difundida mais eficazmente. Este aspecto é particularmente importante quando o sucesso de uma intervenção depende da capacidade de alterar o comportamento do *cluster* como um todo (Ukoumunne, 1999). Uma vez que a estratégia de intervenção a utilizar é educacional, é importante que as intervenções se difundam entre os *clusters*, mas também é conveniente que a contaminação entre grupos seja minimizada (i.e., a possibilidade de os indivíduos que participam no grupo de



intervenção partilharem informação com o grupo de controlo), pelo que será necessário utilizar uma aleatorização por *clusters* espaciais.

Na questão da “contaminação entre *clusters*” tem que se ter em consideração que ao evitar a contaminação para obter mais segurança nas conclusões pode-se estar a introduzir uma fonte de ruído, que é o facto de os grupos em comparação serem diferentes também no seu contexto de cultura profissional, não sendo depois possível saber se diferenças eventualmente encontradas nos resultados se devem (também ou só) às diferenças culturais tomadas à partida.

Os principais problemas que se prendem com a utilização desta metodologia são:

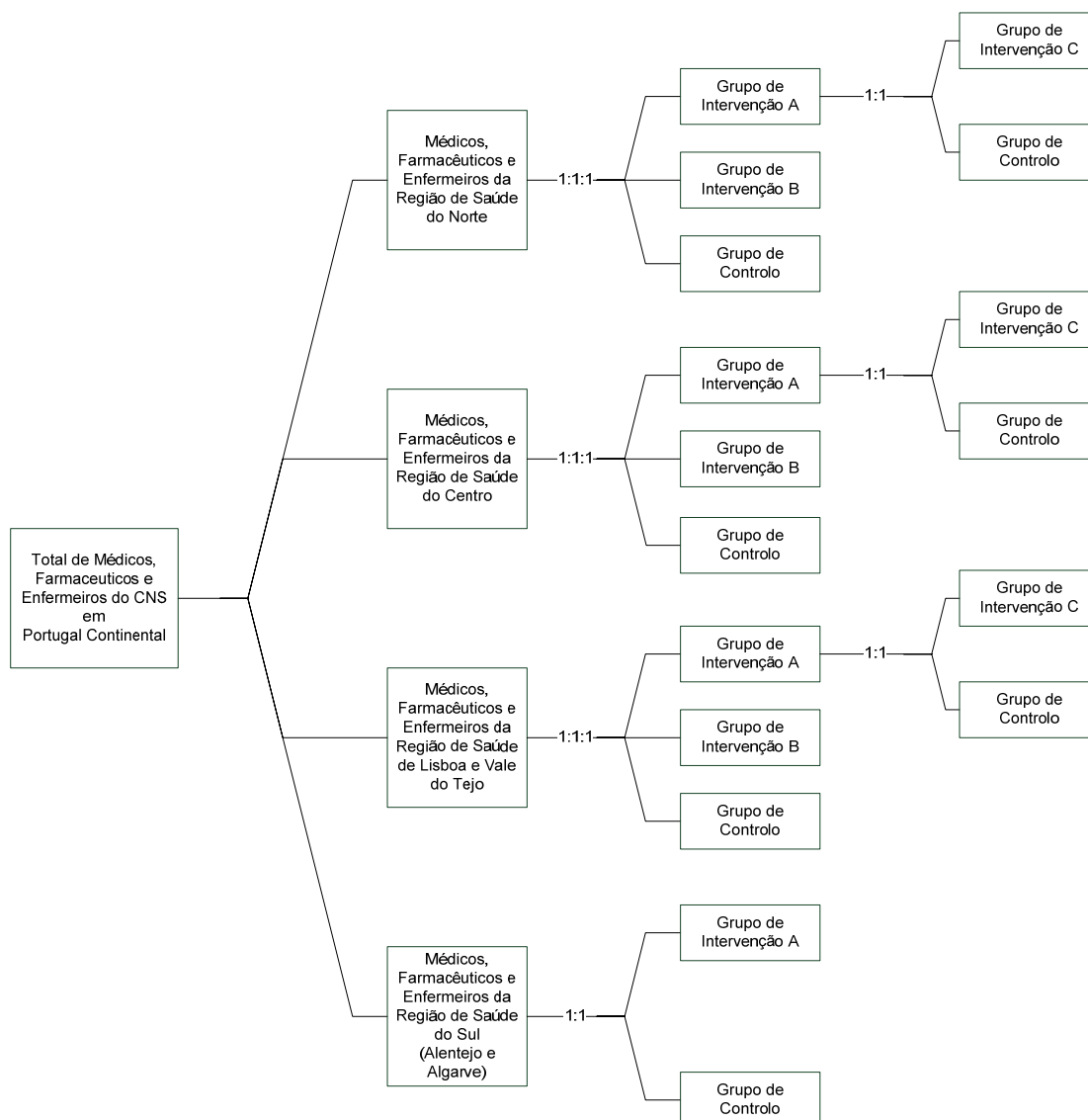
- Distinção entre a avaliação ao nível do *cluster* e a avaliação ao nível do indivíduo;
- Desenho dos estudos com um reduzido número de unidades de intervenção (*clusters*);
- Correlação dos resultados intra *clusters*.

Por ser a proporção mais utilizada nos ensaios aleatorizados de *cluster* e por ser estatisticamente a mais eficiente, será alocado aos grupos de intervenção e aos grupos de controlo um número semelhante de *clusters*. Esta proporção, segundo Herdeiro (2008), poderá não ser a economicamente mais eficiente, pois existe uma diferença substancial entre os custos do grupo de intervenção e os do grupo de comparação. Figueiras (2006) e Herdeiro (2008), consideram que a aleatorização de menos grupos de intervenção, em relação aos grupos de comparação, pode ser economicamente mais eficiente. Nos estudos efectuados por estes autores, com médicos (FIGUEIRAS, 2006) e com farmacêuticos (HERDEIRO, 2008), foi utilizada uma razão de grupos de intervenção vs. grupos de controlo de um para três (1:3).

### **Sub-estudo – “Efeito de Contaminação” entre Profissionais de Saúde**

Com vista a estudar o efeito potenciador da interacção das várias classes de Profissionais de Saúde no aumento da notificação de RAMs, as Regiões de Saúde com mais *clusters* e com mais Profissionais de Saúde irão incluir um terceiro braço do estudo, em que as intervenções educacionais irão ser efectuadas simultaneamente em médicos, farmacêuticos e enfermeiros, tendo em consideração as necessidades específicas de cada classe profissional (Grupos de Intervenção B) (Figura 7). Nestes grupos irá tira-se partido do “efeito de contaminação”, expondo-se

*clusters* de várias classes de Profissionais de Saúde a intervenções educacionais nas mesmas áreas/regiões (i.e., nas mesmas instituições).



**Figura 7** – Esquema de desenho do ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*.

### **Sub-estudo – Duração do efeito das intervenções educacionais**

A duração do efeito das intervenções a longo prazo será estudada, partindo de uma selecção de grupos de intervenção sem interacção de Profissionais de Saúde (Grupos de Intervenção A), em que uma selecção aleatória (1:1) de *clusters* irá continuar a ter intervenções educacionais anuais, por um período de cinco (5) anos (Grupo de Intervenção C). A outra selecção de *clusters* será seguida nos mesmos

cinco (5) anos, sem que seja efectuada qualquer intervenção durante esse período (Grupo Controlo) (Figura 7).

O objectivo desta fase é avaliar a variação das taxas de notificação, da qualidade das notificações e da duração do efeito das intervenções, para cada uma das classes de Profissionais de Saúde e Regiões de Saúde investigadas, como consequência das intervenções implementadas.

## **5.2 Definição das unidades de observação e de análise.**

As unidades de observação definidas para este estudo são: i) os comportamentos e as atitudes dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros relativamente à notificação de Reacções Adversas Medicamentosas (RAMs), medidas segundo o modelo de Inman (INMAN, 1976 em HERDEIRO, 2006); e ii) o número de notificações de suspeitas de RAMs efectuadas por esses Profissionais de Saúde para o Sistema Nacional de Farmacovigilância.

## **5.3 Definição do universo e escolha da amostra**

### **5.3.1 Universo**

Segundo dados de 2007 (DGS, 2007; INFARMED, 2008), Portugal Continental tinha uma população de 10126880 habitantes, contando com 13 Hospitais Centrais Gerais, 15 Hospitais Centrais de Especialidade, 32 Hospitais Gerais Distritais, 13 Hospitais Distritais de Nível I, 346 Centros de Saúde e 2666 Fármacias, distribuindo-se pelo país em cinco Regiões de Saúde – Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo (LVT), Alentejo e Algarve (Quadro 4). Esta área englobava 23518 médicos, 7359(\*) farmacêuticos e 37935 enfermeiros (Quadro 5).

A população em estudo incluirá em todos os médicos, farmacêuticos e enfermeiros do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e/ou a trabalhar para o SNS em Portugal Continental, com a excepção daqueles não envolvidos em qualquer actividade clínica, contacto com doentes ou prescrição, administração e/ou dispensa de medicação a doentes (e.g., administradores, laboratórios de análise, entre outros). Os Profissionais de Saúde a trabalhar em centros de abuso de substâncias e centros de reabilitação e aqueles a trabalhar para o Departamento de Farmacovigilância do INFARMED, Centros Regionais de Farmacovigilância ou

qualquer outro departamento com programas específicos de notificação voluntária de RAMs, estão também excluídos deste estudo.

**Quadro 4** – Hospitais, Centros de Saúde e Farmácias de Portugal Continental por Regiões de Saúde. Dados de 2007. Fonte: DGS, 2007; INFARMED, 2008.

<b>Equipamento</b>	<b>RS Norte</b>	<b>RS Centro</b>	<b>RS LVT</b>	<b>RS Alentejo</b>	<b>RS Algarve</b>	<b>Total (Portugal Continental)</b>
Hospitais Centrais Gerais	4	2	7	0	0	13
Hospitais Centrais Especialidade	4	6	5	0	0	15
Hospitais Distritais Gerais	8	12	7	3	2	32
Hospitais Distritais de Nível I	2	9	2	0	0	13
Centros de Saúde	90	109	87	44	16	346
Farmácias	771	654	982	150	109	2666
<b>Total</b>	<b>879</b>	<b>792</b>	<b>1090</b>	<b>197</b>	<b>127</b>	<b>3085</b>

### 5.3.2 Amostra

#### 5.3.2.1 Estudo de caso-controlo

Para o cálculo da dimensão mínima da amostra para o efeito pretendido, na primeira fase do trabalho, os casos serão considerados como todos os Profissionais de Saúde que notificaram pelo menos uma RAM para as Unidades Regionais de Farmacovigilância, desde o ano de 2008 até ao início do estudo de caso-controlo. A selecção dos casos não irá considerar os Profissionais de Saúde que efectuaram notificações para o Departamento de Farmacovigilância do INFARMED – Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF), uma vez que este Centro agrupa notificações espontâneas de Profissionais de Saúde das várias Regiões de Saúde, da Indústria Farmacêutica e notificações de ensaios clínicos, o que iria dificultar a obtenção de informação para efeitos deste estudo, por classe profissional e por Região de Saúde. De acordo com dados de 2007, as notificações espontâneas de RAMs para o CNF, não chegaram a representar 10% do total de notificações efectuadas nesse ano (Quadro 6). Os parâmetros de entrada como base para o cálculo serão:  $OR \geq 1.00$ ; Intervalo de Confiança de 95%; e poder de teste de 80% (2-sided  $p < 0,05$ ).

**Quadro 5** – Distribuição dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros por Hospital, Centro de Saúde e Farmácia, e por Região de Saúde, em Portugal Continental. Dados de 2007; Fonte: DGS, 2007; INFARMED, 2008. (\*) O número de farmacêuticos hospitalares está sobre-estimado pois inclui todos os Técnicos Superiores de Saúde.

<b>Recursos Humanos</b>	<b>RSNorte</b>			<b>RSCentro</b>			<b>RSLVT</b>			<b>RSAlentejo</b>			<b>RSAlgarve</b>			<b>Total (Portugal Continental)</b>		
	<b>Med</b>	<b>Farm</b>	<b>Enf</b>	<b>Med</b>	<b>Farm</b>	<b>Enf</b>	<b>Med</b>	<b>Farm</b>	<b>Enf</b>	<b>Med</b>	<b>Farm</b>	<b>Enf</b>	<b>Med</b>	<b>Farm</b>	<b>Enf</b>	<b>Med</b>	<b>Farm</b>	<b>Enf</b>
Hospitais Centrais Gerais	3126	147(*)	4803	1510	115(*)	2550	4334	218(*)	6674	0	0	0	0	0	0	8970	480(*)	14027
Hospitais Centrais Especialidade	376	78(*)	729	204	41(*)	491	532	133(*)	1048	0	0	0	0	0	0	1112	252(*)	2268
Hospitais Distritais Gerais	1774	116(*)	4032	1630	138(*)	3783	1812	115(*)	3515	438	32(*)	1179	491	28(*)	1158	6145	429(*)	13667
Hospitais Distritais de Nível I	86	6(*)	283	115	17(*)	478	57	9(*)	246	0	0	0	0	0	0	258	32(*)	1007
Centros Saúde	2271	0	2504	1783	0	1697	2350	0	2230	335	0	535	294	0	0	7033	0	6966
Farmácias	0	1732	0	0	1512	0	0	2437	0	0	286	0	0	199	0	0	6166	0
<b>Total</b>	<b>7633</b>	<b>2079</b>	<b>12351</b>	<b>5242</b>	<b>1823</b>	<b>8999</b>	<b>9085</b>	<b>2912</b>	<b>13713</b>	<b>773</b>	<b>318</b>	<b>1714</b>	<b>785</b>	<b>227</b>	<b>1158</b>	<b>23518</b>	<b>7359</b>	<b>37935</b>
<b>População residente</b>	<b>3294006</b>			<b>2413312</b>			<b>3552156</b>			<b>441020</b>			<b>426386</b>			<b>10126880</b>		

**Quadro 6** – Notificações de suspeitas de Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) para as Unidades Regionais de Farmacovigilância e para o Centro Nacional de Farmacovigilância em 2007.

Fonte: INFARMED, 2008; INFARMED, 2004.

Profissionais de Saúde	URF Norte	URF Centro(*)	URF LVT	URF Sul	CNF
Médicos	113	nd	123	25	41
Farmacêuticos	130	nd	113	23	18
Enfermeiros	55	nd	21	3	24
Total	298	nd	257	51	83 <sup>(**)</sup>

(\*) nd – Informação não disponível ou inexistente.

(\*\*) Neste Quadro não foram contabilizadas 735 notificações efectuadas pelas companhias farmacêuticas para o CNF por não ter sido possível distinguir as classes de Profissionais de Saúde que as efectuaram.

A selecção dos controlos será efectuada por meio de uma amostragem aleatorizada simples de Profissionais de Saúde que não notificaram pelo menos uma RAM para as Unidades Regionais de Farmacovigilância, desde o ano de 2008, até ao início do estudo de caso-controlo. O número de controlos será proporcional ao número de casos (1:1). Tendo em consideração que a Unidade de Farmacovigilância do Sul engloba o Alentejo e o Algarve, para efeitos deste estudo as Regiões de Saúde do Alentejo e do Algarve serão agrupadas numa “Região de Saúde do Sul”.

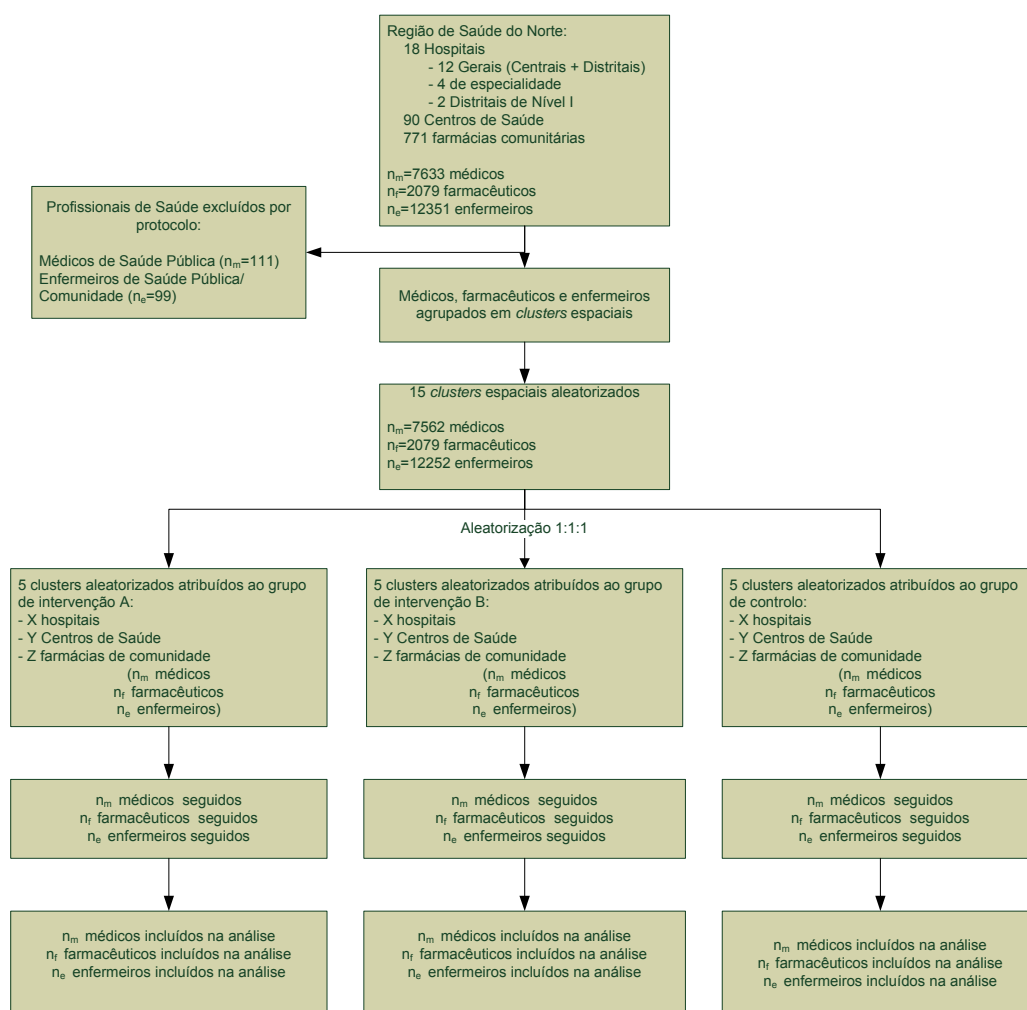
A amostra de casos e controlos será estratificada por classe profissional – médicos, farmacêuticos e enfermeiros, e por Região de Saúde – R.S. Norte, R.S. Centro, R.S. LVT, R.S. Sul (R.S. Alentejo e R.S. Algarve).

### 5.3.2.2 Ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*

#### Constituição dos Clusters

Cada *cluster* espacial deverá ser constituído por um hospital de referência – Central ou Distrital, consoante a Sub-Região / Região de Saúde considerada e pelos Centros de Saúde / fármacias da sua área de influência.

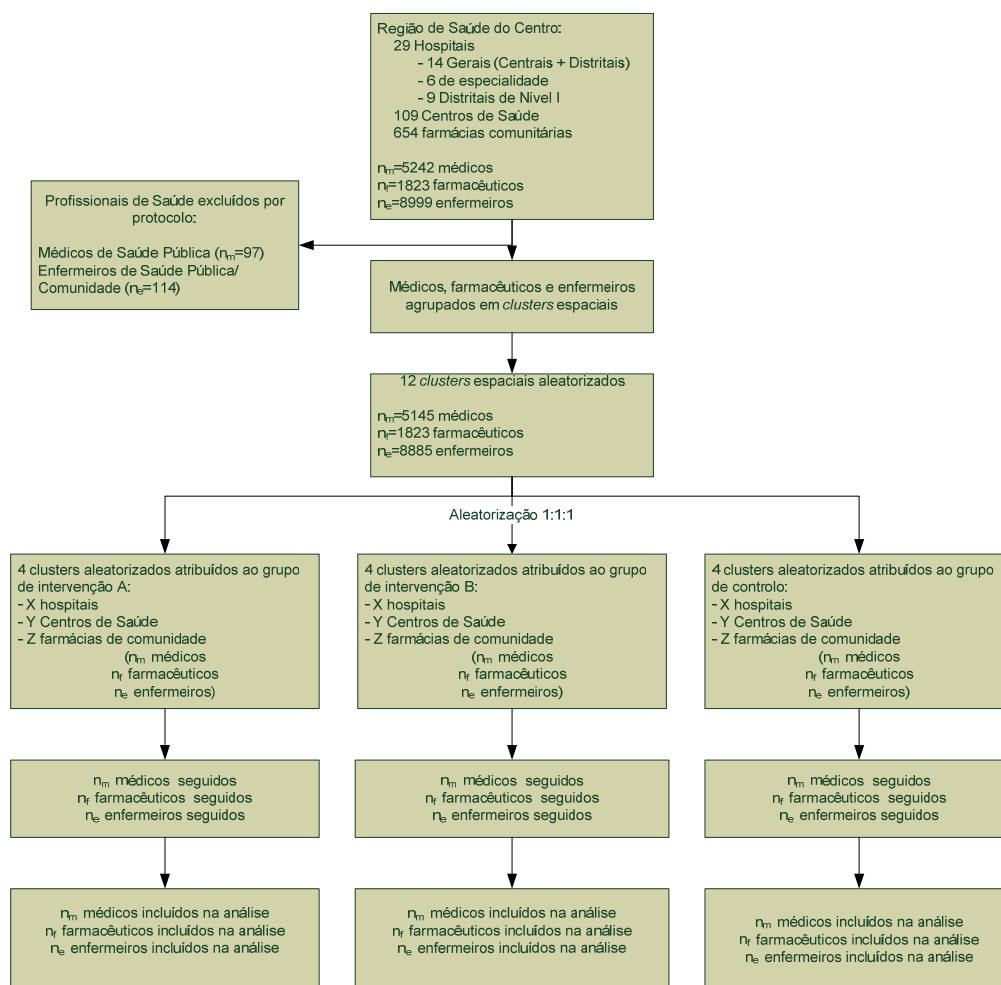
Com base em dados de 2007 (DGS, 2007; INFARMED, 2008), foram constituídos 43 clusters: 15 *clusters* na Região de Saúde do Norte, 12 *clusters* na Região de Saúde do Centro, 12 *clusters* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo e 4 *clusters* na Região de Saúde do Sul (Alentejo e Algarve). O número de Profissionais de Saúde a incluir em cada cluster será seleccionado, de entre os profissionais seleccionáveis, de acordo com o desenho do ensaio aleatorizado, controlado de *cluster* (ver Figura 7), com o tamanho da amostra e com o protocolo de selecção da população do estudo (Figuras 8, 9, 10 e 11).



**Figura 8** – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de *cluster* na Região de Saúde do Norte.  $n_m$  – número de médicos,  $n_f$  – número de farmacêuticos,  $n_e$  – número de enfermeiros. Dados de 2007 (INFARMED, 2008).

### Tamanho da amostra e poder do teste

A dimensão e a potência da amostra serão calculadas para cada grupo de *clusters* (i.e., *clusters* em cada uma das Regiões de Saúde) e para cada classe profissional (i.e., médicos, farmacêuticos e enfermeiros), seguindo os métodos descritos por Ukoumunne e outros (1999), relativos à avaliação de intervenções em áreas / organizações de saúde e de cuidados de saúde.

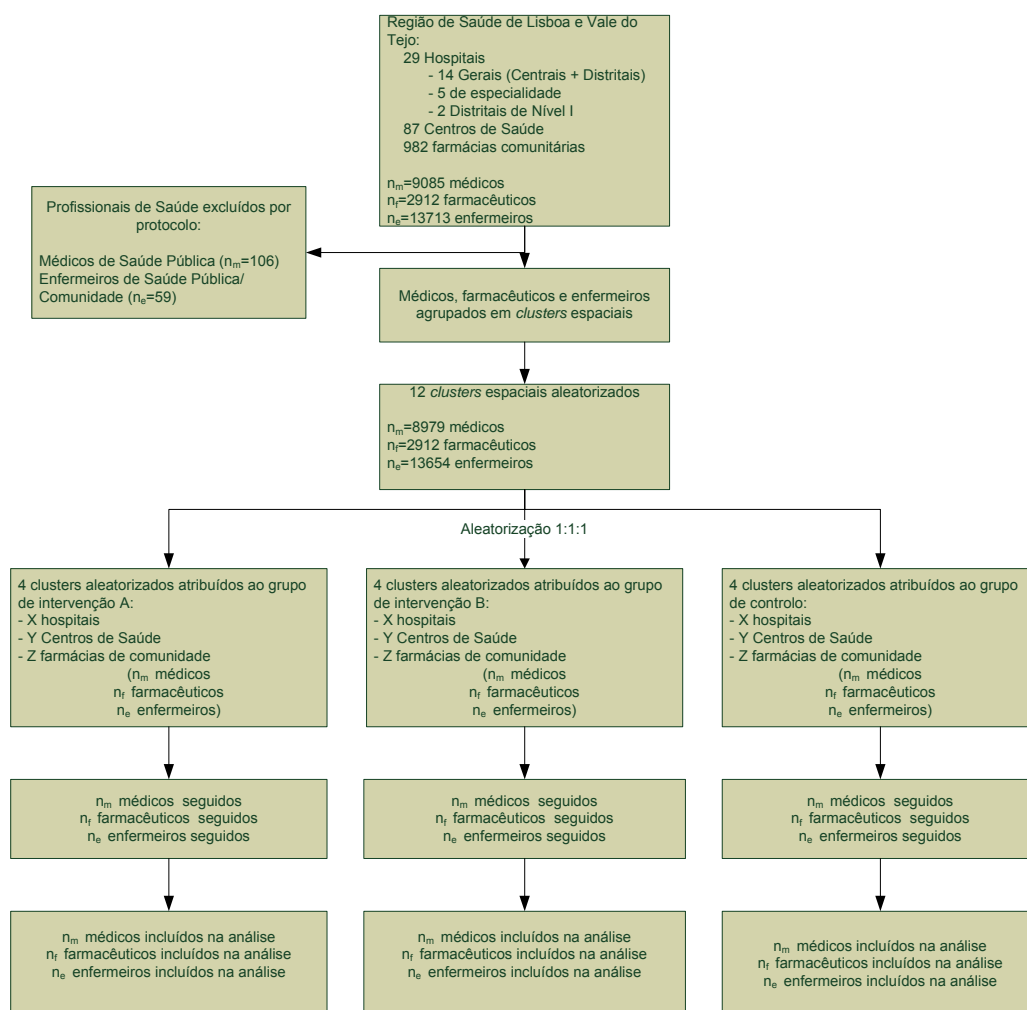


**Figura 9** – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de *cluster* na Região de Saúde do Centro.  $n_m$  – número de médicos,  $n_f$  – número de farmacêuticos,  $n_e$  – número de enfermeiros. Dados de 2007 (INFARMED, 2008).

Em 2007, foram efectuadas 1559 notificações de RAMs, incluindo 135 notificações de ensaios clínicos e 1424 notificações espontâneas (i.e., 142,4 notificações por milhão de habitantes por ano). Das notificações espontâneas 689 poderão ser atribuídas a classes de Profissionais de Saúde específicas e enquanto que 735 não o poderão ser (i.e. notificações das companhias farmacêuticas sem especificação de quem as notificou). A partir dos dados apresentados no Quadro 6, considerado as notificações espontâneas atribuídas a classes de Profissionais de Saúde específicas, pode dizer-se que 43,8% das notificações foram efectuadas por médicos, 41,2% por farmacêuticos e 14,9% por enfermeiros. Assumindo as mesmas proporções para o número total de notificações espontâneas efectuadas em 2007, um aumento de cerca de 110% nas notificações efectuadas por cada classe de Profissional de Saúde (i.e., um aumento das notificações em pouco mais do dobro)



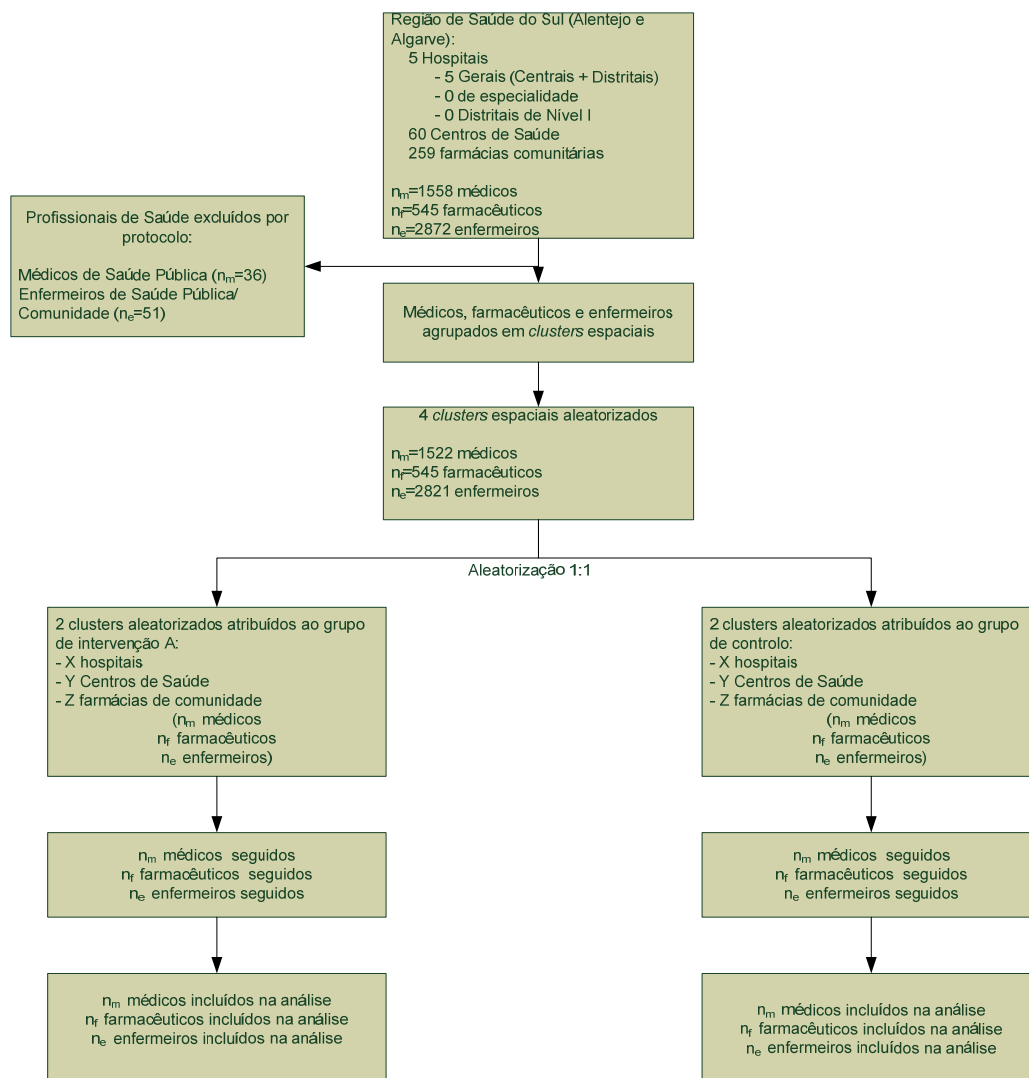
significaria aumentar da taxa de notificação de RAMs para aproximadamente 300 notificações por milhão de habitantes por ano. Este valor encontra-se no limite superior dos valores recomendados pela OMS (i.e., 200-300 notificações por milhão de habitantes por ano) e próximo dos valores dos países com taxas de notificação mais elevadas (i.e., 300-400 notificações por milhão de habitantes por ano).



**Figura 10** – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de *cluster* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.  $n_m$  – número de médicos,  $n_f$  – número de farmacêuticos,  $n_e$  – número de enfermeiros. Dados de 2007 (INFARMED, 2008).

O número de médicos, farmacêuticos e enfermeiros a incluir em cada *cluster* será calculado para os 15 *clusters* na Região de Saúde do Norte, para os 12 *clusters* da Região de Saúde do Centro, para os 12 *clusters* na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo e para os 4 *clusters* na Região de Saúde do Sul, de forma a obter-se uma potência de 80% (2-sided  $p < 0,05$ ) para detectar um aumento de 110% nas

notificações de RAMs. Será assumida uma dispersão de 10% na variável de resposta, um coeficiente de correlação *intracluster* de 0,005, um rácio de *clusters* de intervenção vs. de *clusters* controlo de 1:1.



**Figura 11** – Protocolo de selecção da população do estudo para o ensaio aleatorizado, controlado de *cluster* na Região de Saúde do Sul (Alentejo e Algarve).  $n_m$  – número de médicos,  $n_f$  – número de farmacêuticos,  $n_e$  – número de enfermeiros. Dados de 2007 (INFARMED, 2008).

## **5.4 Selecção e caracterização dos instrumentos de medida**

### **5.4.1 Estudo de caso-controlo**

A recolha dos dados para a primeira fase do trabalho (estudo de caso-controlo) será efectuada através de questionários de auto-resposta específicos para médicos, farmacêuticos e enfermeiros.

Em relação aos médicos e farmacêuticos serão utilizados questionários de auto-resposta (Anexo II), idênticos aos utilizados por Herdeiro em dois estudos de caso-controlo, um com médicos (HERDEIRO, 2005) e outro com farmacêuticos (HERDEIRO, 2006). Estes estudos tinham como objectivo a identificação dos factores associados à notificação de RAMs relacionados com o conhecimento e com as atitudes, na Região Norte de Portugal, por médicos e por farmacêuticos. Para o efeito, Herdeiro desenvolveu e validou os questionários junto de especialistas em farmacologia e farmacovigilância e avaliou a sua reprodutibilidade por intermédio de um teste piloto. A escolha destes questionários para o presente estudo baseou-se no facto dos mesmos terem sido validados e avaliados para a população Portuguesa, em língua portuguesa e por utilizarem uma Escala Visual Analógica, em vez de uma escala categorial, o que permitirá uma análise mais precisa das respostas. Contudo, não foi possível ao autor ter acesso aos dados da validação científica dos questionários e da metodologia utilizada, o que poderá limitar a análise dos resultados.

O questionário de auto-resposta para enfermeiros (Anexo II.2.), foi desenvolvido especificamente para este estudo, incluindo a informação relativa aos enfermeiros, tendo como base o conteúdo e o formato dos questionários anteriormente validados por Herdeiro, para médicos (HERDEIRO, 2005) e para farmacêuticos (HERDEIRO, 2006). Este questionário, tal como os anteriores, terá que ser validado em termos linguísticos e interpretativos por especialistas. A sua reprodutibilidade também deverá ser avaliada por meio de um teste piloto.

Cada questionário é constituído por dois grupos de informação, distribuídos ao longo de duas páginas:

1. Informação pessoal e profissional – geral e específica para cada classe profissional (entre 7 a 9 questões)

- Idade.
- Sexo.
- Local de trabalho – Hospital, Cuidados de Saúde Primários (e.g., Centro de Saúde), Farmácia ou em vários locais simultaneamente.
- Tipo de actividade (e.g., privada, pública).
- Especialização médica ou de enfermagem.
- Número de doentes atendidos / dia – primeira consulta e consultas seguintes (médicos).
- Volume de prescrições – número de prescrições por dia, percentagem de doentes que utiliza mais do que um medicamento por dia, em que percentagem é que esses medicamentos foram prescritos pelo médico desde o início do tratamento (médicos).
- Número de medicamentos dispensados por dia (farmacêuticos).
- Número de medicamentos administrados por dia (enfermeiros).
- Percentagem de doentes que utiliza mais do que um medicamento por dia (farmacêuticos e enfermeiros).
- Quantos empregados trabalham na farmácia – Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia (Farmácia Hospitalar), Técnicos Auxiliares (Farmácia Comunitária) e/ou outros (farmacêuticos).
- Número de doentes assistidos por dia (enfermeiros).

2. Informação relativa ao conhecimento e às atitudes dos Profissionais de Saúde relacionadas com a notificação espontânea de RAMs (15 questões)

- As reacções adversas medicamentosas realmente graves estão bem documentadas na altura em que um medicamento é comercializado.
- É quase impossível determinar se um medicamento é responsável por uma certa reacção adversa.
- Apenas notificaria uma reacção adversa medicamentosa se tivesse a certeza de que estava relacionada com a utilização de um determinado medicamento.
- Um simples caso que possa ser observado por um médico / farmacêutico / enfermeiro, não pode contribuir para o conhecimento médico / farmacêutico / da enfermagem.

- Quando leio literatura médica / farmacêutica / de enfermagem estou interessado nos artigos relativos a RAMs.
- Notificaria mais provavelmente uma RAM, se houvesse um método mais fácil de o fazer.
- Penso que a forma mais correcta de notificar RAMs é através da literatura médica / farmacêutica / de enfermagem.
- Devo ser financeiramente compensado pela notificação de RAMs.
- Tenho a obrigação profissional de notificar RAMs.
- A notificação de RAMs põe a minha carreira em perigo.
- É apenas necessário notificar as RAMs graves e não esperadas.
- Não tenho tempo para preencher as Fichas Amarelas / Roxas / Brancas.
- Não tenho tempo para pensar no relacionamento dos medicamentos ou de outras causas com as RAMs.
- Não sei como é utilizada a informação que foi notificada através das Fichas Amarelas / Roxas / Brancas
- Falo com as companhias farmacêuticas acerca de possíveis RAMs com os seus medicamentos.

O primeiro grupo de informação pretende recolher informação demográfica e profissional dos notificadores de RAMs, possibilitando a estratificação das atitudes e comportamentos de cada grupo de profissional (e.g., classe etária, local de trabalho).

As questões do segundo grupo (15) foram identificadas com base nos “sete pecados mortais de Inman” (INMAN, 1976 em HERDEIRO, 2006) (ver secção 2.5.1.1) e em outros estudos (MILSTEIN, 1986; SCOTT, 1990; BELTON, 1995; BELTON, 1997; FIGUEIRAS, 1999; BACKSTROM, 2000; GREEN, 2001; HASFORD, 2002; HERDEIRO, 2005; HERDEIRO, 2006) efectuados com médicos e farmacêuticos, devidamente adaptados aos enfermeiros. A concordância com as questões incluídas nos questionários serão medidas através de uma Escala Visual Analógica contínua, horizontal, de 8cm de comprimento e não numerada (GRANT, 1999). As respostas serão lidas numa escala que poderá ir de zero (totalmente em desacordo) até 10 (totalmente de acordo), com uma precisão de 0,5 (FIGUEIRAS, 1999).

As respostas aos questionários são confidenciais. Os questionários serão codificados de forma a se poder preservar o anonimato e confidencialidade dos Profissionais de Saúde que os preenchem.

### **5.4.2 Ensaio aleatorizado, controlado de *cluster***

No ensaio de *cluster*, os resultados serão medidos pelo aumento da taxa de notificação em relação ao valor base das taxas de notificação mensais estimadas para cada uma das classes profissionais.

A taxa de notificação mensal entre os médicos portugueses foi estimada em 0,052 notificações por mês por 1000 médicos, as dos farmacêuticos em 0,049 por mês por 1000 farmacêuticos e a dos enfermeiros em 0,018 por mês por 1000 enfermeiros. De acordo com o discutido em 5.3.2.2 um aumento de cerca de 110% nas taxas de notificação em cada classe de Profissional de Saúde seria considerado como significativo, o que equivale a um aumento das taxas de notificação dos médicos para 0,110 notificações por mês por 1000, dos farmacêuticos para 0,103 notificações por mês por 1000 e dos enfermeiros para 0,037 notificações por mês por 1000.

## **5.5 Previsão dos procedimentos de recolha e análise dos dados, e apresentação dos resultados**

Este trabalho será efectuado com o apoio da Escola Nacional de Saúde Pública em cooperação com o INFARMED, a Direcção Geral de Saúde, as Direcções Clínicas, Farmacêuticas e de Enfermagem dos Hospitais onde se vai realizar o estudo, os Directores dos Centros de Saúde onde se vai realizar o estudo e as Direcções Técnicas das Farmácias onde se vai realizar o estudo.

### **5.5.1 Estudo de caso-controlo**

#### **5.5.1.1 Validação operacional e teste piloto do questionário de auto-resposta para enfermeiros**

Antes de se proceder a validação operacional do questionário dos enfermeiros, a informação de todos os aspectos relacionados com a validação não operacional do questionário (e.g., validade e precisão) será solicitada à autora dos questionários validados para os médicos (HERDEIRO, 2005) e para os farmacêuticos (HERDEIRO, 2006). A informação a solicitar incluirá o relatório de validação, as principais conclusões e limitações da validação, os autores da validação, entre outros.

Após a validação operacional, será realizado um teste piloto ao questionário de auto-resposta para enfermeiros, na Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, numa amostra de 40 enfermeiros, seleccionada a partir dos enfermeiros elegíveis

para entrar no estudo, incluindo 20 enfermeiros hospitalares e 20 enfermeiros a trabalhar em Centros de Saúde. A amostra foi calculada com base nos valores utilizados em testes pilotos com médicos (HERDEIRO, 2005) e com farmacêuticos (HERDEIRO, 2006). Os enfermeiros seleccionados para o teste piloto serão excluídos do estudo de caso-controlo. O questionário será enviado duas vezes, ao longo de 4 semanas.

#### **5.5.1.2 Escolha dos casos e dos controlos**

Tendo em consideração a confidencialidade e privacidade dos nomes dos Profissionais de Saúde, será solicitada a cooperação das Unidades Regionais de Farmacovigilância, no envio dos nomes dos profissionais que notificaram pelo menos uma RAM para as Unidades Regionais de Farmacovigilância, desde o ano de 2008 até ao início do estudo de caso-controlo e das respectivas instituições. Será por isso necessário enviar uma carta a enviar ao Presidente do INFARMED, onde são apresentados os objectivos do estudo e é solicitada a autorização para a cooperação das Unidades Regionais de Farmacovigilância.

De acordo com a informação recebida pelas Unidades Regionais de Farmacovigilância quanto ao número de casos existentes, será escolhido um igual número de controlos. A selecção dos controlos, a efectuar por meio de uma amostragem aleatorizada simples, terá como base numa lista com os nomes e o local de trabalho dos Profissionais de Saúde afiliados ao SNS nas várias regiões à data do início do estudo, a solicitar às respectivas Direcções Regionais de Saúde. Tal como no caso do INFARMED será enviada uma carta aos Directores Regionais de Saúde do Norte, Centro, LVT, Alentejo e Algarve, onde constam os objectivos do estudo e onde se solicita a informação acima referida.

Estão previstos três (3) meses para a obtenção dos pedidos de autorização e obtenção de informação, devendo esta etapa ocorrer em simultâneo com a etapa de validação e teste piloto do questionário de auto-resposta para enfermeiros.

#### **5.5.1.3 Envio do questionário de auto-resposta**

Os questionários de auto-resposta serão enviados por correio, em simultâneo, para os médicos, farmacêuticos e enfermeiros seleccionados para o estudo (casos e controlos). Com os questionários, seguirá uma carta de apresentação aos Profissionais de Saúde, onde são explicitados os objectivos do estudo, enfatizada a importância da sua participação no mesmo e garantida a confidencialidade da

informação; um formulário de notificação de Reacções Adversas (i.e., Ficha Amarela, Roxa ou Branca, de acordo com a classe profissional); e um envelope RSF para a devolução dos formulários preenchidos. Os questionários de auto-resposta serão re-enviados aos não respondedores até quatro vezes, de acordo com metodologia seguida por vários autores, em estudos semelhantes (ELAND, 1999; FIGUEIRAS, 1999; BACKSTROM, 2000; HERDEIRO, 2005; HERDEIRO, 2006). Esta etapa deverá estar finalizada em aproximadamente dois (2) meses.

#### 5.5.1.4 Análise estatística

A reprodutibilidade do questionário de auto-resposta para enfermeiros será avaliada através da utilização do coeficiente de correlação intraclass, baseado nos resultados obtidos nas primeiras e nas segundas respostas de cada enfermeiro, de acordo com a metodologia seguida em médicos por Herdeiro (2005) e em farmacêuticos (HERDEIRO, 2006).

Para modelar as associações entre as variáveis independentes e o facto de se ter notificado uma RAM, será utilizada uma análise de regressão logística. Serão criados dois modelos estatísticos, dos quais o primeiro irá avaliar o impacto das variáveis pessoais e profissionais na notificação de RAMs, utilizando análises simples e ajustadas; e o segundo irá avaliar a influência das atitudes relacionadas com a notificação de RAMs quantificadas nos questionários, ajustadas às variáveis profissionais que se provem ser significantes no primeiro modelo. Os resultados serão expressos em *odds ratios* (ORs), com Intervalos de Confiança (IC) de 95%, que indicarão um aumento ou uma diminuição na probabilidade de ser um respondedor para um aumento de uma unidade na Escala Visual Analógica Contínua, que vai de 0 (total desacordo) a 10 (totalmente de acordo). Para se tomar em consideração a distribuição das variáveis independentes por entre os indivíduos do estudo, irão calcular-se os ORs interquartis (IqOR), que são baseados na exposição incremental correspondente ao *range* interquartil das atitudes medidas. Uma vez que a maioria dos ORs deverão assumir valores menores que a unidade, terá que se calcular o inverso do IqOR ( $1/\text{IqOR}$ ), podendo ser interpretado como o aumento na probabilidade de ser um respondedor quando a exposição decresce do percentil 75 da distribuição para o percentil 25.



## 5.5.2 Ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*

### 5.5.2.1 Grupos de Intervenção e de Controlo

A metodologia a seguir nas intervenções será semelhante à utilizada por FIGUEIRAS (2006) e HERDEIRO (2008) nos seus estudos. As intervenções educacionais serão desenhadas, para cada classe profissional (i.e., médicos, farmacêuticos ou enfermeiros), com base nas atitudes associadas à probabilidade de notificar RAMs anteriormente identificadas no estudo de caso-controlo. Baseadas nessa informação, serão desenvolvidas intervenções educacionais multifacetadas, que combinam técnicas activas e passivas, nomeadamente apresentações e discussões em grupo, e a distribuição de um folheto recordatório, semelhante às Fichas de Notificação de RAMs (i.e., Fichas Amarelas, Roxas ou Brancas, conforme adequado), contendo as mensagens chave da apresentação. Os Directores dos Centros de Saúde e/ou os Directores de Serviço dos hospitais deverão receber uma carta a solicitar a autorização para a realização do estudo.

#### A sessão presencial incluirá:

- a) uma apresentação inicial onde serão abordados os principais conceitos e definições relacionados com a farmacovigilância, incluindo a definição de Reacção Adversa Medicamentosa (RAM).
- b) uma discussão de exemplos de estudos internacionais sobre o efeito das RAMs na mortalidade, morbilidade, admissões hospitalares e custos para os sistemas de saúde / doentes; dos métodos utilizados em farmacovigilância; da notificação espontânea e da sub-notificação de RAMs.
- c) uma apresentação e discussão de situações fictícias, em que Profissionais de Saúde discutem entre si os possíveis factores que podem afectar a sub-notificação de RAMs, com base nas atitudes anteriormente identificadas.
- d) uma apresentação das respectivas Fichas de Notificação de RAMs, conforme a audiência, abordando questões como o local onde se podem encontrar as fichas, o tempo necessário para o seu preenchimento, para onde enviar e como enviar.

As sessões presenciais serão, sempre que possível, dirigidas a cada grupo profissional individualmente, para uma audiência de 10 a 20 profissionais e com a duração de uma (1) hora. Para se garantir uma melhor participação, as apresentações poderão ser efectuadas em reuniões de departamentos. As

intervenções educacionais deverão decorrer por um período de quatro (4) a seis (6) meses.

Os *clusters* de controlo não irão receber qualquer intervenção educacional. No entanto, tal como os *clusters* de intervenção, anteriormente já devem ter recebido uma formação *standard* dada pelas Unidades Regionais de Farmacovigilância, fazendo parte das suas actividades normais de funcionamento.

#### 5.5.2.2 Seguimento dos Grupos de Intervenção

O período de seguimento começa logo após a intervenção, terminando um (1) ano após a última intervenção. Durante este período as seguintes variáveis dependentes (indicadores de qualidade) serão avaliadas para cada Profissional de Saúde, em cada mês/ano de seguimento:

- a) Número total de notificações (indicador de quantidade);
- b) Número de RAMs graves (indicador de qualidade) (ICH, 1996; HEELEY, 2001);
- c) Número de RAMs com causalidade atribuível ou provável (indicador de qualidade) (EDWARDS, 1994; EDWARDS, 2000; GRIMSHAW, 2001; INFARMED, 2003; UMC, 2005);
- d) Número de RAMs inesperadas e não listadas (indicador de qualidade) (ICH, 1996; INFARMED, 2003);
- e) Número de RAMs com medicamentos introduzidos no mercado à menos de 5 anos (indicador de qualidade) (INFARMED, 2003).

As reacções adversas serão codificadas por peritos dos Centros Regionais de Farmacovigilância, após recepção dos dados. A confidencialidade da informação será mantida através da codificação de cada profissional de saúde.

#### 5.5.2.3 Análise estatística

As análises estatísticas serão efectuadas com base na intenção-de-tratar (*intention-to-treat*) (HOLLIS e CAMPBELL, 1999; FERGUSON, 2002). Nas análises estatísticas serão aplicados Modelos Lineares Mistos Generalizados (GLMMs – *Generalised Linear Mixed Models*), utilizando um *penalized quasi-likelihood* (HEO e LEON, 2005). Segundo Figueiras (2006) e Herdeiro, (2008), este método permite uma análise dos dados longitudinais ajustados aos valores de *baseline* da variável dependente.

Os modelos serão construídos, considerando o número de RAMs como a variável dependente, em que as observações individuais (por mês e por profissional de saúde) são de nível um (1); os Profissionais de Saúde são de nível dois (2) e os *clusters* espaciais são de nível três (3); os efeitos do acaso serão considerados quer entre os Profissionais de Saúde, quer entre os *clusters* espaciais. Os modelos serão ajustados as variáveis pessoais e profissionais, conforme a sua relevância (identificada no estudo de caso-controlo). Tendo em consideração que a variável dependente é uma medida de resultado quantificável, será utilizado um modelo de Poisson linear misto generalizado. Sabendo que um dos pressupostos do modelo de Poisson não deverá ser cumprido (i.e., a média e a variância da variável dependente terem de ser iguais), os modelos deverão ser ajustados tomando em consideração o parâmetro de sobre-dispersão (HEO e LEON, 2005).

O efeito da intervenção educacional será medido com base na interação entre a variável período – assumindo o valor de 0 para o período de *baseline* e de 1 para os outros meses, e as variáveis de grupo - assumindo o valor de 1 para o Grupo de Intervenção e 0 para o Grupo de Controlo.

A duração do efeito, na primeira parte da intervenção educacional, em que serão considerados os Grupos de Intervenção A e B, e um Grupo de Controlo (sem intervenção educacional), com a duração de um (1) ano, será medido com base num indicador (variável) constituído por cinco (5) categorias:

- i) 0 para o período de *baseline*;
- ii) 1 para o período dos primeiros quatro (4) meses;
- iii) 2 para o período dos segundos quatro (4) meses;
- iv) 3 para o período dos terceiros quatro (4) meses;
- v) 4 para o período dos últimos quatro (4) meses.

O efeito de intervenção em cada período de quatro meses (4) será avaliado com base na interação entre este indicador (variável) e a variável de grupo.

A duração do efeito, na segunda parte da intervenção educacional – Sub-Estudo da Duração do efeito das intervenções educacionais, em que serão considerados o Grupo de Intervenção C (intervenção educacional de longa duração) e um Grupo de Controlo (um ano após uma intervenção educacional, i.e., Grupos de Intervenção A), com a duração de cinco (5) anos, será medido com base num indicador (variável) constituído por cinco (5) categorias:

- i) 0 para o período de *baseline* (primeiro (1) ano);
- ii) 1 para o período do segundo (2) ano;
- iii) 2 para o período do terceiro (3) ano;
- iv) 3 para o período do quarto (4) ano;
- v) 4 para o período do quinto e último (5) ano.

O efeito de intervenção em cada período de um (1) ano será avaliado com base na interacção entre este indicador (variável) e a variável de grupo.

Os resultados serão expressos em Riscos Relativos (RRs) e os seus Intervalos de Confiança de 95% (CIs), indicando por quanto é que a probabilidade de notificar foi aumentada por presumível acção da intervenção educacional. A mudança absoluta estimada, ajustada à *baseline*, ao local de trabalho, à idade e à especialidade, serão calculados por Diferenças de Risco Multivariadas Ajustadas (*multivariate-adjusted risk differences*).

Todas as análises serão efectuadas com auxílio do programa SPSS, Versão 12.0 for windows, release 12.0.0 (4 sept 2003), standard license.

## **6 Aspectos a considerar na discussão**

Este capítulo apresenta os aspectos que o autor considera como relevantes incluir numa futura discussão, caso o presente projecto seja implementado na forma como foi exposto. Será incluída uma discussão crítica das limitações dos métodos utilizados, dos pressupostos assumidos quer numa perspectiva de validade interna (i.e., aplicação prática do presente projecto), quer numa perspectiva de validade externa (i.e., experiência e discussão de outros autores relativamente a trabalhos semelhantes). Por fim serão também apresentadas algumas propostas de trabalho futuro, com base no trabalho efectuado até à actualidade, incluindo a potencial implementação deste projecto.

### **6.1 Validade interna**

#### **6.1.1 Limitação dos dados disponíveis**

Uma das maiores limitações deste estudo prendeu-se com as fontes de informação utilizadas e a forma como esta foi obtida. Foi extremamente difícil obter informação que incluísse todas as classes de Profissionais de Saúde consideradas (i.e., médicos, farmacêuticos e enfermeiros), de uma forma homogénea, contínua e suficientemente estratificada. A informação disponível relativa às RAMs também se revelou insuficiente, nomeadamente no que diz respeito à sua estratificação. De modo a se obter a informação necessária à realização do presente estudo tiveram que se considerar dados provenientes de várias fontes e alguns valores foram estimados com base em valores antigos.

No que diz respeito aos Profissionais de Saúde, as estatísticas do SNS para os recursos humanos dos Hospitais e Centros de Saúde (DGS, 2007) não especificam qualquer informação relativa aos farmacêuticos e a informação dos farmacêuticos comunitários teve que ser obtida a partir das Estatísticas do Medicamento do INFARMED (INFARMED, 2005, 2006, 2007a, 2007b, 2008). O número de farmacêuticos hospitalares considerado neste estudo foi sobre-estimado pois considerou todos os Técnicos Superiores de Saúde dos hospitais, excluindo os médicos e os enfermeiros cuja informação se encontrava identificada separadamente, como sendo farmacêuticos. Não foi possível obter valores mais precisos do número de farmacêuticos hospitalares, embora outras fontes tivessem sido consideradas e consultadas (e.g., Ordem dos Farmacêuticos, DGS, informação específica dos hospitais, entre outras).

Relativamente à informação de RAMs disponibilizada pelas Estatísticas do Medicamento do INFARMED, não foi possível discriminar por classe profissional o número de RAMs espontâneas notificadas pelas companhias farmacêuticas, o que dificultou o cálculo das taxas de notificação de RAMs para cada classe. Estes valores tiveram que ser calculados com base no número total de notificações espontâneas de RAMs no ano de 2007 e nas proporções relativas de notificações por classe profissional (conhecidas para cada Unidade Regional de Farmacovigilância e Centro Nacional de Farmacovigilância). O facto de não serem conhecidos dados de notificações de RAMs da Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro para os anos de 2005, 2006 e 2007, aparentemente devido a uma interrupção das actividades, poderá também enviesar a real valor da taxas de notificação dos médicos, farmacêuticos e enfermeiros em Portugal Continental. Embora o número total de notificações de RAMs efectuadas no ano de 2003 tenha sido identificado, não foi possível encontrar disponível a mesma informação segmentada por classe profissional.

Os dados relativos aos Profissionais de Saúde e às RAMs poderão estar sub-estimados devido ao facto de apenas estarem disponíveis dados até ao ano de 2007.

Os Hospitais Militares, os Hospitais Privados e as consultas privadas não incluídos no SNS foram excluídos do estudo, subestimando os recursos de saúde onde poderão ser notificadas RAMs. Esta consideração pode também ser uma limitação quando se pretender considerar/atribuir os casos do estudo de caso-controlo referentes às notificações de Profissionais de Saúde a trabalhar nessas instituições. De modo semelhante, as Unidades de Cuidados Continuados e os Profissionais de Saúde aí a exercer a sua actividade também foram excluídos.

Ainda relacionado com a utilização dos recursos e Profissionais de Saúde existentes, para o estudo apenas foram consideradas as farmácias, tendo sido excluídos os postos de medicamentos, os locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e os respectivos Profissionais de Saúde a exercer actividade nesses locais. O número de farmacêuticos foi considerado como equivalente ao número de farmácias, excluindo os casos em que existem mais do que um farmacêutico a trabalhar na farmácia e outros Profissionais de Farmácia como os Ajudantes Técnicos, os Ajudantes e os Praticantes. Os primeiros foram excluídos por não ser possível identificar as farmácias com mais de um farmacêutico, com a informação disponível; os segundos foram excluídos por também não ser possível identificar em que farmácias exerciam a sua actividade e

por não lhes ser permitido notificar RAMs como Profissionais de Saúde, embora possam potencialmente tomar conhecimento de RAMs.

Outros pressupostos assumidos foram: i) considerar nos Centros de Saúde os clínicos gerais (não especialistas) e os especialistas de Medicina Geral e Familiar como pertencentes a um mesmo grupo (médicos de Cuidados de Saúde Primários); ii) de forma a se poderem formar *clusters* com as características pretendidas (i.e., de recursos de saúde e de recursos humanos) e alinhar os dados provenientes das Regiões de Saúde do Alentejo e Algarve com os dados da Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul, foi necessário agrupar as duas Regiões de Saúde formando a Região de Saúde do Sul.

Embora durante este projecto se tenha chamado à atenção para a importância que os doentes podem ter na notificação das RAMs, para este estudo os doentes não foram considerados por não existirem dados disponíveis (e.g., número de notificações de RAMs efectuadas por doentes), embora essa informação seja recolhida pelo INFARMED, e por o âmbito deste trabalho se confinar aos Profissionais de Saúde habilitados a notificar RAMs, de acordo com a legislação Portuguesa actualmente em vigor.

## **6.1.2 Vantagens e desvantagens da metodologia utilizada**

### **6.1.2.1 Estudo de caso-controlo**

Uma das maiores limitações dos estudos baseados em questionários enviados por correio é a não-resposta (FIGUEIRAS, 1994). Herdeiro verificou num estudo com médicos uma diferença nas taxas de resposta entre os casos e os controlos de 84,6% para 50,7% respectivamente, provavelmente por os controlos poderem estar mais motivados a responder, com uma taxa geral de resposta de 54,3% (HERDEIRO, 2005). Num outro estudo conduzido pelo *European Pharmacovigilance Research Group* na UE (BELTON, 1997), foi obtida uma taxa de resposta para Portugal de 37%.

Relativamente aos farmacêuticos, Herdeiro encontrou no seu estudo (HERDEIRO, 2006) uma participação de mais de 85% dos farmacêuticos seleccionados (100% casos e 85,2% controlos), valores estes muito elevados quando comparados com os de outros autores em estudos semelhantes com farmacêuticos (LEE, 1994; GENERALI, 1995; GREEN, 2001). Estes valores elevados das taxas de resposta, segundo a autora, para além de validarem o

questionário internamente, também podem mostrar um interesse genuíno dos farmacêuticos Portugueses em querer participar activamente no Sistema Nacional de Farmacovigilância.

A inclusão de três ou mais categorias de exposição no desenho do estudo, que poderia levar a identificação de gradientes de resposta existentes, não foi considerada. O desenho do estudo inclui a análise de várias componentes como as várias classes de Profissionais de Saúde individualmente e agrupadas, as várias Regiões de Saúde e a efectividade das intervenções educacionais a longo termo. A inclusão de três ou mais categorias de exposição levaria a um aumento da dimensão dos *clusters* (i.e., com mais Profissionais de Saúde), de modo a serem estatisticamente significativos, o que implicaria uma diminuição do número de *clusters*, prejudicando a análise das outras componentes do estudo, dado o número limitado de Profissionais de Saúde elegíveis para o estudo.

Para este trabalho os questionários foram traduzidos directamente pelo autor a partir de uma versão inglesa. Os questionários originais em língua portuguesa, validados e utilizados por Herdeiro (HERDEIRO, 2005; HERDEIRO, 2006), terão que ser solicitados à autora quando se pretender implementar este projecto. O facto de o autor não ter tido acesso à informação relativa à validação científica dos questionários e também o facto de existirem poucos estudos nesta área a utilizar uma metodologia semelhante, são uma limitação deste estudo. No entanto, essa limitação poderá ser colmatada com a obtenção dessa informação junto da autora, antes da implementação do presente estudo.

A grande maioria das propostas de acção relativas aos enfermeiros foram baseadas na experiência obtida com médicos e farmacêuticos, pois praticamente não existem dados disponíveis nem estudos efectuados com enfermeiros. Por a notificação de RAMs por enfermeiros ser um fenómeno relativamente recente, existem alguns dados como o número de notificações, a segmentação por especialidade e o tipo de RAMs notificadas pelos enfermeiros, mas existe uma notória falta de informação quanto ao conhecimento e às atitudes destes Profissionais de Saúde. O facto da selecção da amostra para o teste piloto do questionário (operacional) dos enfermeiros ter sido efectuada com base nos testes pilotos feitos para médicos e farmacêuticos, e no número de enfermeiros identificados, é um exemplo tal como o desenho do questionário em si.



Um aspecto a ter em atenção na análise dos dados é que as RAMs consideradas nas várias partes da investigação deste estudo terem que ter ocorrido na realidade. Este facto é uma fragilidade essencial do estudo pois a “aparência notifikatória” de cada potencial notificador depende do número de RAMs de facto ocorridas à sua responsabilidade. Se notificou pouco, isso pode ter sido motivado por poucas ocorrências reais. Não será possível verificar e considerar este fenómeno neste estudo. No entanto, para as RAMs descritas nos RCMs dos medicamentos, as respectivas frequências de ocorrência estão identificadas e podem esperar-se determinados valores consoante o volume de vendas.

A utilização de uma escala Escala Visual Analógica neste estudo em vez de uma escala categorial (normalmente utilizada em estudos deste tipo), permitirá uma análise mais precisa das respostas. No entanto, a sua utilização torna a comparação dos resultados difícil, uma vez que existem poucos estudos a utilizar esta escala, apenas tendo sido identificados estudos com médicos. Não foram identificados outros estudos com farmacêuticos e enfermeiros que tenham utilizado esta escala (HERDEIRO, 2006).

Uma questão interessante que poderá potencialmente ser abordada com a realização deste trabalho é a discussão das alterações das atitudes e dos comportamentos verificadas (ou não) relativamente à notificação de RAMs, desde que estudos semelhantes foram efectuados em 2004, na Região de Saúde do Norte. Deverá olhar-se especificamente para as diferenças verificadas entre as classes etárias mais novas e as mais velhas, para se notar se houve alguma evolução na percepção da importância da notificação das RAMs e no conhecimento deste fenómeno.

#### **6.1.2.2 Ensaio aleatorizado, controlado de *cluster***

Um desenho de ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*, como o descrito neste projecto apresenta as seguintes vantagens:

- O uso de um grupo de controlo é importante para evitar outras fontes potenciais de viés e de confundimento, como por exemplo a variação sazonal da notificação (MHRA, 2004);
- A aleatorização minimiza o potencial de viés de selecção;
- A distribuição baseada em *clusters* reduz o risco de contaminação entre grupos mas aumenta o risco de que os grupos possam ficar

desequilibrados pelos valores de *baseline*, particularmente em casos em que existe um número reduzido de *clusters* (KLARL, 2004).

As limitações deste desenho quando se pretenderem analisar os resultados são as seguintes, sendo que algumas destas limitações são um pouco mais exploradas de seguida:

- Certos dados relativos a alguns dos potenciais factores não foram obtidos, nomeadamente informação mais específica de formação dos Profissionais de Saúde (e.g., Universidade, anos após a graduação, etc.) e o *census* de mortes ou de inacção profissional entre os Profissionais de Saúde seleccionados e seguidos após as intervenções educacionais;
- Percentagem de Profissionais de Saúde que tendo sido seleccionados para o estudo não marcam presença nas formações interactivas (e.g., Figueiras (2006), observou que apenas 47,2% dos médicos seleccionados para o seu estudo estiveram presentes nas sessões de formação);
- É difícil de se saber exactamente qual é o número alvo de RAMs ou a percentagem de Profissionais de Saúde a notificar RAMs, na ausência de informação relativamente ao número de acontecimentos adversos que ocorreram. Isto leva a que seja difícil de julgar o grau de sucesso representado pelos resultados do estudo;
- A mesma RAM pode ser notificada por mais do que um Profissional de Saúde, embora haja uma verificação de duplicação de RAMs por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância e as Unidades Regionais de Farmacovigilância;
- Caso as intervenções educacionais ocorram nos mesmos *clusters* espaciais para as várias classes de Profissionais de Saúde, quando é suposto estas não terem conhecimento umas das outras (i.e., Grupo de Intervenção A), existe o potencial de que a intervenção num grupo profissional possa influenciar o outro;
- Ter mais notificações não significa necessariamente estar melhor, existindo com esta intervenção educacional o potencial de criar falsas RAMs.

Neste estudo estão previstas intervenções educacionais multifacetadas utilizando técnicas activas e passivas, incluindo apresentações e discussões em

grupo, e a distribuição de um folheto recordatório. Outros estudos utilizaram intervenções múltiplas como por exemplo *mailings* (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a; McGETTIGAN, 1997), *newsletters* (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a), apresentações orais (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a), recordatórios verbais (McGETTIGAN, 1997), artigos em *newsletters* das instituições onde os médicos trabalhavam (SCOTT, 1990; FINCHAM, 1989a), anúncios (SCOTT, 1990) e a coordenação entre médicos e farmacêuticos hospitalares (NAZARIO, 1994; McGETTIGAN, 1997). Este tipo de intervenção educacional com uma visita interactiva, um folheto informativo e uma ficha de notificação de RAMs foi escolhido por: i) a visita interactiva poder aumentar a efectividade da mensagem (FIGUEIRAS, 2006); ii) por ambos os documentos a entregar aos Profissionais de Saúde poderem actuar como um instrumento facilitador e como um recordatório (CASTEL, 2003); iii) por os documentos a entregar serem de baixo custo; e iv) porque ao se efectuarem intervenções múltiplas o “ruído” aumentar o que torna a análise dos resultados mais difícil e complicada.

A implementação/reforço de outras medidas já estudadas com sucesso (e.g., submissão electrónica de RAMs, “actividades sentinela”, projecto *black triangle*, outras formas de submissão através das companhias farmacêuticas, mais intervenção/participação das companhias farmacêuticas e outras instituições) em paralelo com a implementação das intervenções educacionais previstas neste estudo, poderão potenciar a notificação de RAMs, mas não foram consideradas.

Para efeitos do estudo é preciso ter em consideração que a atribuição dos resultados às intervenções é apenas presumido, pois podem acontecer fenómenos sociais globais como por exemplo, um novo medicamento inovador no mercado, uma acção da comunicação social ou uma acção da Autoridade Regulamentar (e.g., retirada de um lote do medicamento do mercado), que podem chamar a atenção para as RAMs de determinados medicamentos, provocando um aumento da notificação de RAMs e produzindo efeitos concorrentes com os do presente ensaio. Apesar de inúmeros factores poderem ser considerados para o efeito de uma intervenção destinada a alterar comportamentos profissionais (FEELY, 1990; SOUMERAI, 1990; DAVIS, 1999; GRIMSHAW, 2001; THOMSON O'BRIEN, 2001), o facto de se ter as RAMs como alvo da intervenção (DAVIS, 1999) pode ser importante para estudos deste tipo e poderá contribuir para as altas magnitudes de efeito verificadas por outros investigadores que lidaram deste tópico em estudos não

controlados (FINCHAM, 1989a; SCOTT, 1990; NAZARIO, 1994; McGETTIGAN, 1997).

Com a implementação deste estudo poder-se-á comparar os resultados obtidos das taxas notificação actuais e após intervenção nas várias Regiões de Saúde e comparar com os resultados obtidos com médicos e farmacêuticos (FIGUEIRAS, 2006 e HERDEIRO, 2008), na Região de Saúde do Norte, em 2004. Outra questão a ter em atenção é verificar se a intervenção educacional leva a uma melhoria da qualidade das notificações ao incentivar o aumento da taxa de notificações de RAMs graves, de alta causalidade, inesperadas e relacionadas com medicamentos novos.

Os efeitos das intervenções educacionais podem diminuir ao longo do tempo, tendo Richards (2003) encontrado mudanças comportamentais que persistiram de nove meses a dois anos e Figueiras (2006) encontrado mudanças que duraram doze meses. Quando se efectuar o sub-estudo da duração do efeito das intervenções educacionais terá que se ter o cuidado de verificar se a repetição periódica de intervenções educacionais aumenta o efeito ou se o grupo alvo mostra uma resposta menor ou inexistente à re-exposição.

Na bibliografia existente foram encontrados três estudos com médicos que abordam os efeitos de intervenções no aumento das RAMs (SCOTT, 1990; McGETTIGAN, 1997, FIGUEIRAS, 2006), dois com farmacêuticos (KIMELBLATT, 1988; HERDEIRO, 2008), dois com médicos e farmacêuticos (FINCHAM, 1989a; NAZARIO, 1994) e nenhum com enfermeiros. O facto de terem sido encontrados apenas sete estudos, dos quais apenas dois efectuaram ensaios aleatorizados e controlados (FIGUEIRAS, 2006; HERDEIRO, 2008), limita a análise crítica da metodologia utilizada neste estudo.

## **6.2 Validade externa**

Uma grande proporção de estudos realizados apresentam, aparentemente, uma relação entre o conhecimento e as atitudes dos Profissionais de Saúde e a notificação de RAMs. Este facto pode ter importantes implicações uma vez que o conhecimento e as atitudes são factores potencialmente modificáveis. Estudos recentes demonstraram que se for desenhada uma intervenção educativa orientada para as lacunas detectadas no conhecimento e atitudes dos Profissionais de Saúde,

a taxa de notificação pode aumentar significativamente (FIGUEIRAS, 2006; HERDEIRO, 2008).

Segundo Lopez-Gonzalez (2009) os estudos observacionais desenhados para analisar a associação entre as atitudes dos Profissionais de Saúde e a notificação de RAMs (e.g., caso-controlo), deverão constituir apenas uma primeira fase de uma estratégia destinada a aumentar a notificação. A segunda fase deverá consistir numa intervenção educacional centrada nas atitudes relacionadas com as sub-notificações, servindo deste modo para aumentar a notificação de RAMs. De acordo com o mesmo autor, esta estratégia permitiria aumentar a capacidade de activar alertas de segurança desde cedo, prevenindo o maior número possível de doentes de serem afectados por determinadas RAMs e assim melhorar a sua segurança.

Quando se pretende aumentar a quantidade de notificações de RAMs ao se implementar um estudo como o presente tem que se ter sempre em atenção para que o aumento do número de RAMs notificadas seja acompanhado de uma melhoria da qualidade das notificações, pois só essas possibilitam uma leitura rigorosa dos dados disponíveis. Na verdade, é preferível ter menos notificações de qualidade a muitas notificações de fraca qualidade. A fraca qualidade das notificações é descrita por vários autores como associada a uma compreensão pouco sólida, por parte dos Profissionais de Saúde notificadores de RAMs, de qual o propósito da farmacovigilância, sendo por isso necessário desenvolver essa compreensão.

Uma prescrição de qualidade inclui a monitorização das RAMs ao nível clínico e a notificação dessas RAMs quando apropriado. Para que essa qualidade seja atingida é necessária formação específica ao nível das pré-graduações e das pós-graduações (e.g., no Reino Unido apenas 50% das escolas de medicina e farmácia dão orientações relativamente à notificação de RAMs (BACKSTROM, 2002)). Algumas universidades têm módulos de ensino à distância (i.e., *e-learning*) no seu currículo, no entanto a frequência dos mesmos é opcional. Este facto vem reforçar a ideia de que a implementação de medidas educacionais activas e presenciais, como por exemplo a formação interactiva a dar aos grupos de intervenção, poderá não só aumentar a quantidade de notificações como também aumentar a sua qualidade. Alguns autores como Encheva (2004) sugerem que os notificadores que efectuassem notificações de RAMs de qualidade pudessem receber pontos de crédito para formação contínua, embora seja uma questão a ser explorada.

Backstrom (2000) defende que uma possível maneira de melhorar a taxa de notificação de suspeitas de RAMs pode ser aumentar a informação dada aos Profissionais de Saúde, de maneira a que possam obter um maior conhecimento e

compreensão da dimensão deste problema, dando-lhes a saber as regras de notificação existentes, o propósito e valor da notificação espontânea de RAMs. Outros autores referem que uma maior acessibilidade as bases de dados dos SNEs através da notificação electrónica e *online* poderá também ter um efeito positivo no aumento da taxa de notificação de suspeitas de RAMs (MCA, 2002).

Tradicionalmente os médicos são os Profissionais de Saúde que mais notificam RAMs e por um maior período de tempo. O facto de se poderem considerar outras classes de Profissionais de Saúde (i.e., farmacêuticos e enfermeiros) a notificar RAMs é apontado por inúmeros autores como uma das possíveis soluções para o aumento da taxa de notificação de RAMs, pois estes Profissionais de Saúde têm um acesso diferente aos utentes/doentes a tomar medicamentos e a qualidade das suas notificações é equiparada à dos médicos. Tendo os farmacêuticos um conhecimento clínico limitado e tendo os médicos um conhecimento acerca dos medicamentos muitas vezes limitado, parece que a cooperação entre médicos e farmacêuticos tem uma importância vital, podendo cada um dos grupos profissionais contribuir com o seu *expertise* e experiência para promover a utilização racional e segura dos medicamentos (VAN GROOTHEEST, 2004a). O aumento da taxa de notificação de RAMs como consequência da introdução de farmacêuticos e enfermeiros a notificar RAMs é discutido por Green (1999c) e por Backstrom (2002), respectivamente.

A notificação de RAMs por utentes/doentes embora tenha o potencial de aumentar a taxa de notificação de RAMs, é um fenómeno pouco conhecido e documentado, nomeadamente em Portugal, não tendo sido considerado para este estudo.

Ao se efectuar o estudo de caso-controlo e o ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*, tem que se ter em atenção às características dos hospitais onde se vão realizar (e.g., hospitais de especialidade, hospitais centrais, hospitais distritais), pois os números de prescrições poderão ser diferentes, dada a natureza dos próprios hospitais, o que leva a diferentes ocorrências de RAMs e a diferenças no número de RAMs notificadas. Por exemplo, considerando uma taxa de notificação de RAMs constante, um hospital com medicina interna deverá ter mais RAMs e consequentemente mais notificações do que um hospital de especialidade de ortopedia) (KOCH-WESER, 1969; COSENTINO, 1999). Este aspecto não foi considerado no desenho do estudo, no entanto deverá ser tomado em consideração aquando da análise dos dados.

O custo-efectividade de programas de intervenção educacional como o apresentado neste estudo não será avaliado. Os dois únicos estudos que efectuaram programas de intervenção educacional semelhantes ao do presente estudo (i.e., ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*), não efectuaram quaisquer avaliações de custo-efectividade dos seus programas (FIGUEIRAS, 2006; HERDEIRO, 2008) pelo que, uma vez que essa avaliação também não está prevista neste estudo, é recomendada uma futura investigação do custo-efectividade dos programas de intervenção educacional a implementar, incluindo todos os possíveis benefícios e danos que os efeitos da intervenção possam provocar.

### **6.3 Propostas futuras**

Nesta secção são listadas algumas propostas de trabalho futuro, com base na discussão efectuada anteriormente, relativamente a vários aspectos do projecto. Estas propostas poderão preencher algumas das lacunas evidenciadas neste projecto, podendo também constituir caminhos futuros de investigação do fenómeno da sub-notificação de RAMs.

- Estudar o impacto das RAMs nos hospitais portugueses e no SNS, em termos custos financeiros e humanos associados (e.g., morbilidade, mortalidade, gasto de recursos humanos do SNS no tratamento das RAMs);
- Investigar a introdução de notificações de RAMs por doentes no Sistema Nacional de Farmacovigilância em conjunto com um processo robusto de avaliação e de resultados. Na Holanda, apesar de existirem dados de utentes/doentes a notificar RAMs, não existem sinais de que um número muito elevado de doentes vá notificar RAMs se for convidado a fazê-lo (VAN GROOTHEEST, 2004b). Mais investigação tem que ser feita neste sentido por forma a evitar o excesso de “ruído”;
- Investigar o efeito da introdução de um Folheto Informativo com informação relativa a como os doentes podem notificar RAMs para os seus Profissionais de Saúde e o Centro Nacional de Farmacovigilância / Unidade Regional de Farmacovigilância;
- Desenvolver mais estudos de atitudes e comportamentos com enfermeiros relativamente à notificação de RAMs;
- Efectuar um ensaio aleatorizado, controlado de cluster que inclua três ou mais categorias de exposição no seu desenho, de forma a que possam ser

identificados potenciais gradientes de resposta e complementar as conclusões retiradas deste estudo;

- Avaliar o custo-efectividade de programas de intervenção educacional como o apresentado neste projecto.



## 7 Considerações finais

A sub-notificação de Reacções Adversas Medicamentosas constitui um problema de Saúde Pública pois afecta negativamente a capacidade que os Sistemas de Saúde têm em actuar atempadamente com a tomada de medidas adequadas sobre os problemas, diminuindo assim a potencial protecção da saúde das pessoas. Desde que Portugal decidiu implementar um Sistema de Farmacovigilância em 1993, têm sido tomadas medidas efectivas e comprovadas, melhorando o sistema e aumentando o número de notificações de RAMs no nosso país (e.g., notificação por médicos, farmacêuticos e enfermeiros; introdução das Fichas de Notificação de reacções adversas (amarelas, roxas e brancas conforme a categoria profissional); introdução das Unidades Regionais de Farmacovigilância como complemento ao Centro Nacional de Farmacovigilância; participação do INFARMED em redes internacionais), no entanto a taxa de notificação de RAMs continua a ser baixa em relação ao conjunto de países mais notificadores e à expectativa da OMS relativamente aos valores de notificações considerados como desejáveis (i.e., 200-300 notificações por milhão de habitantes por ano).

Este projecto pretendeu apresentar uma proposta de trabalho que pudesse, após a sua implementação apresentar potenciais ganhos para a saúde, através do aumento da taxa de notificação de RAMs pelos Profissionais de Saúde. Para tal foi utilizada uma metodologia faseada e diferenciada, em que numa primeira fase serão identificadas as atitudes e comportamentos dos Profissionais de Saúde relativamente à notificação de RAMs e numa segunda fase serão efectuadas intervenções educacionais sobre as causas identificadas na primeira fase. Esta abordagem faseada e o facto de se utilizarem estudos controlados (i.e., estudo de caso controlo e ensaio aleatorizado, controlado de *cluster*) fortalecem o significado dos resultados a obter, segundo vários autores, embora actualmente existam poucos estudos nesta área que tenham utilizado esta metodologia. Pretende-se com a implementação deste projecto aumentar as notificações de RAMs dos médicos, dos farmacêuticos e dos enfermeiros em cerca de 110% (com base em valores de 2007) para se atingir uma taxa de notificações de aproximadamente 300 notificações por milhão de habitantes por ano.

O facto de se pretender abordar as causas da sub-notificação de RAMs e implementar intervenções educacionais sobre essas causas em Portugal Continental (i.e., apenas excluindo as ilhas da Madeira e dos Açores), faz com que este projecto

tenha uma perspectiva de âmbito nacional. Embora já tenham sido efectuados dois estudos semelhantes, com médicos e farmacêuticos, o mesmos confinaram-se apenas a uma região de Portugal (i.e., Região Regional de Saúde do Norte). Após a realização deste projecto será possível comparar os resultados entre as diferentes Regiões de Saúde.

O envolvimento simultâneo de médicos, farmacêuticos e enfermeiros neste trabalho deverá potenciar o aumento das notificações como um todo e em cada uma das classes profissionais. O facto destes Profissionais de Saúde interagirem frequentemente no seu local de trabalho, poderá também contribuir positivamente para um aumento das notificações, através de um efeito de contaminação. Este efeito de contaminação será investigado por meio de um sub-estudo.

As intervenções educacionais de longo termo parecem prolongar e cimentar os efeitos das acções de um modo sustentado, pelo que será efectuado um sub-estudo que pretende abordar esta questão. O estudo do efeito das intervenções educacionais de longa duração sobre as causas da sub-notificação de RAMs nunca foi efectuado em Portugal e na bibliografia não foram encontradas referências ao estudo deste fenómeno. Assim sendo, este efeito é um aspecto relevante a ter em conta neste estudo.

Outro aspecto a considerar quando se implementar este projecto é a falta de informação de base suficientemente segmentada (e.g., Profissionais de Saúde) e a existência de poucos estudos comparativos e controlados, o que dificultará a utilização da metodologia descrita e a discussão dos resultados.

A realização deste projecto parece poder contribuir para um possível aumento da taxa de notificação de RAMs em Portugal, no entanto é necessário que sejam efectuados mais estudos nesta área, nomeadamente em Portugal, para que se possam tirar conclusões mais sólidas, de modo a que as autoridades de saúde possam intervir adequadamente, melhorando a saúde dos cidadãos ao obter ganhos de saúde efectivos.

## 8 Referências bibliográficas

AHMAD, S.R. e outros – Adverse drug events monitoring at the Food and Drug Administration. Journal of General Internal Medicine. Vol. 285 (2003). p. 437-443.

AHMAD, S.R. e outros – Quality of adverse drug experience reports submitted by pharmacists and physicians to the FDA. Pharmacoepidemiology Drug Safety. Vol. 5 (1996). p. 1-7.

ANÓNIMO. Improving ADR reporting. The Lancet. Vol. 360 (2002), p. 1435.

ASHP. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. American Journal of Health Systems and Pharmacists. Vol. 52 (1995). p. 417-419.

ATKIN, P.A. e outros – The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. Drugs Aging. Vol. 14 (1999). p. 141-152.

AVORN, J.; SOUMERAI, S.B. – Improving drug-therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based “detailing”. New England Journal of Medicine. Vol. 308 (1983). p. 1457-1463.

BACKSTROM, M. e outros – Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. European Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 56 (2000), p.729-732.

BACKSTROM, M.; MJORNDAL, T.; DAHLQVIST, R. - Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Vol. 11 (2002). p. 647-650.

BACKSTROM, M.; MJORNDAL, T.; DAHLQVIST, R. – Underreporting of serious adverse drug reactions in Sweden. Pharmacoepidemiology Drug Safety. Vol. 13 (2004). p. 483-487.

BARNES, J. – Pharmacovigilance of herbal medicines: a UK perspective. Drug Safety. Vol. 26 (2003). p. 829-851.

BARRY, C.A. e outros – Patients’ unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. British Medical Journal. Vol. 320 (2000). p. 1246-1250.

BATES, D.W. – Costs of drug-related morbidity and mortality: enormous and growing rapidly. Journal of American Pharmaceutics Association. Vol. 41 (2001). p. 156-157.

BEGAUD, B e outros – Comparing toxicity of drugs: use and misuse of spontaneous reporting. Post Marketing Surveillance. Vol. 5 (1) (1991). p. 69-76.

BEGAUD, B; CHASLERIE, A.; HARAMBURU, F. – Organization and results of drug vigilance in France. Rev.Epidemiologie Sante Publique. Vol. 42 (1994). p. 416-423.

BEIJER, H.J.; DE BLAEY, C.J. – Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADRs): A meta-analysis of observational studies. Pharmacology World Science. Vol. 24 (2002). p. 46-54.

BEIJER, H.J.M.; BLAEY, C.J. – Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. Pharmaceutical World Science. Vol. 24 (2002). P. 46-54.

BELTON, K. J. e outros – Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. European Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 52 (1997), p.423-427.

BELTON, K. J. e outros – Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 39 (1995), p. 223-226.

BERGMAN, U.; WIHOLM, B.E. – Drug related problems causing admissions to a medical clinic. European Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 320 (1981). p.193-200.

BLENKINSOPP, A. e outros – Patient reporting suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 63 (2) (2006), p. 148-156.

CALVERT, R.T. - Clinical Pharmacy: a hospital perspective. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 47 (1999), p. 231-238.

CASTEL, J.M. e outros – Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. Drug Safety. Vol. 26 (2003). p. 1049-1055.

CDC. Public Health Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Websitere. [Acedido a 15 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.cdc.gov/ncphi/disss/nndss/phs/overview.htm>

CLASSEN, D.C. e outros – Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. Journal of American Medical Association. Vol. 277 (1997). p. 301-306.

CORREA-NUNES, A.M. – O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro. Vol. 14 (4) (1998). p. 725-733.

COSENTINO, M. e outros – Attitudes to adverse drug reaction reporting by practitioners in a Northern Italian district. Pharmacology Research. Vol. 35 (1997). p.85-88.

COSENTINO, M. e outros – Hospital-based survey of doctors' attitudes to adverse drug reactions and perception of drug-related risk of adverse reaction occurrence. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Vol. 9 (1999). p. S27-35.

COUZIN, J. – Drug Safety: Gaps in safety net. Science. Vol. 21 (2005). p. 429-427.

COX, A.R. e outros – Adverse drug reaction teaching in UK undergraduate medical and pharmacy programmes. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. Vol. 29 (2004), p. 31-35.

CSHP. Standards of Practice. Canadian Society of Hospital Pharmacists (CSHP). 1990. [Acedido a 15 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: [http://www.cshp.ca/productsServices/officialPublications/type\\_e.asp](http://www.cshp.ca/productsServices/officialPublications/type_e.asp)

DAVIS, D.A. e outros – Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. Journal of American Medical Association. Vol. 274 (1995). p. 700-705.

DAVIS, D.A. e outros – Evidence for the effectiveness of CME. Journal of American Medical Association. Vol. 268 (1992). p. 1111-1117.

DAVIS, D.A. e outros – Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? Journal of American Medical Association. Vol. 282 (1999). p. 867-874.

DOH. UK Department of Health. Extension of independent nurse prescribing. [Acedido a 15 de Julho de 2009a]. Disponível na Internet:

<http://www.dh.gov.uk/en/AdvanceSearchResult/index.htm?searchTerms=nurse+prescribing>.

DOH. UK Department of Health. Pharmacist independent prescribing. [Acedido a 15 de Julho de 2009b]. Disponível na Internet:

<http://www.dh.gov.uk/en/Healthcare/Medicinespharmacyandindustry/Prescriptions/TheNon-MedicalPrescribingProgramme/Independentpharmacistprescribing/index.htm>

EDWARDS, I.R. – Spontaneous reporting – of what? Clinical concerns about drugs. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 48 (1999), p. 138-141.

EDWARDS, I.R. e Aronson, J.K. – Adverse Drug Reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet. Vol. 356 (2000). p. 1255-1259.

EDWARDS, I.R. e Biriell, C. – Harmonisation in Pharmacovigilance. Drug Safety. Vol. 10 (1994). p. 93-102.

EGBERTS, T.C. e outros – Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. British Medical Journal. Vol. 313 (1996). p. 530-531.

EINARSON, T.R. – Drug-related hospital admissions. Annals of Pharmacotherapy. Vol. 27 (1993). p. 883-840.

EKMÁN, E.; BACKSTRÖM, M. – Attitudes among hospital physicians to the reporting of Adverse Drug Reactions in Sweden. European Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 65 (2009), p.43-46.

ELAND, E. e outros – Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions, British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 48 (1999), p. 623-627.

EMA – European Medicines Evaluation Agency/Committee on Proprietary Medicinal Products (EMA/CPMP). Working Group with Patient Organizations. Recommendations for Action. Londres: European Medicines Agency, 17 March 2005. [Acedido a 15 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/14947904en.pdf>.

EMERSON, A. e outros – Prospective cohort study of adverse events monitored by hospital pharmacists. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Vol. 10 (2001). p. 95-103.

ENCHEVA, D. – Spontaneous reporting and continuing medical educational. Uppsala Reports No. 25 April 2004, p. 10-11. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre, 2004. [Acedido a 14 de Setembro de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.who-umc.org/graphics/4464.pdf>

FDA. Guideline for postmarketing reporting of adverse drug experiences. Department of Health and Human Services (85D-0249). FDA, 1992.

FDA. Food and Drug Administration (FDA). Surveillance: Post Drug-Approval Activities - Adverse Event Reporting System (AERS). [Acedido a 05 de Junho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/default.htm>

FEELY, J.; MORIARTY, S.; O'CONNOR, P. – Stimulating reporting of adverse drug reactions by using a fee. British Medical Journal. Vol. 300 (1990). p. 22-23.

FERGUSON, D. e outros – Post-randomization exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. British Medical Journal. Vol. 325 (2002). p. 652-654.

FIGUEIRAS, A. e outros – An Educational Intervention to Improve Physician Reporting of Adverse Drug Reactions: A Cluster-Randomized Controlled Trial. Journal of American Medical Association. Vol. 296 (9) (2006), p.1086-1093.

FIGUEIRAS, A. e outros – Influence of physicians' attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. Medical Care. Vol. 37 (1999), p. 809-814.

FIGUEIRAS, A.; MONTES, A.; GESTAL-OTERO, J.J. – Participación de los médicos en encuestas por correo [letter]. Medicos Clinicos (Barc). Vol. 103 (1994), p. 719-.

FINCHAM, J. – A statewide program to stimulate reporting of adverse drug reactions. Journal of Pharmacy Practice. Vol. 4 (1989a). p. 239-244.

FINCHAM, J. – Adverse drug reaction reporting and pharmacists. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. Vol. 14 (1989b). p. 79-81.

FLETCHER, A.P. – Spontaneous adverse drug reaction reporting vs. event monitoring: a comparison. Journal of the Royal Society of Medicine. Vol. 84 (1991). p. 341-344.

FLEURANCEAU-MOREL, P. – How do pharmaceutical companies handle consumer adverse drug reaction report? An overview based on a survey of French drug safety managers and officers. Pharmacoepidemiology Drug Safety. Vol. 11 (2002). p. 37-44.

FONTANAROSA, P.B.; RENNIE, D.; DE ANGELIS, C.D. Post-Marketing surveillance – lack of vigilance, lack of trust. Journal of American Medical Association. Vol. 292 (2004). p. 2647-2650.

FORSTER, A. J.; HALIL, R.B.; TIERNEY, M.G. – Pharmacist surveillance of adverse drug events. American Journal of Health-System Pharmacy. Vol. 61 (2004). p. 1466-1472.

FRAUNHOFER ISI. Fraunhofer Institute Systems and Innovation Research (ISI) – **Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance, Final Report January 2006**. Karlsruhe, Germany, 2006

GENERALI, J.A.; DANISH, M.A.; ROSENBAUM, S.E. – Knowledge of and attitudes about adverse drug reaction reporting among Rhode Island pharmacists. The Annals of Pharmacotherapy. Vol. 29 (1995). p. 365-369.

GOMES, S.M.M. – Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a Saúde Pública. Revista Portuguesa de Saúde Pública. Vol.19 (2) (2001). p. 5-14.

GRANT, S. – A comparison of the Reproducibility and the Sensitivity to Change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in Normal Subjects During Submaximal Exercise. Chest Journal. Vol. 116 (1999). p. 1208-1217.

GREEN, C.F. e outros – Adverse drug reaction monitoring by United Kingdom hospital pharmacy departments: impact of the introduction of “yellow card” reporting for pharmacists. International Journal of Pharmacy Practice. Vol. 7 (1999c). p. 238-246.

GREEN, C.F. e outros – An investigation into adverse drug reaction monitoring by United Kingdom hospital pharmacy departments. International Journal of Pharmacy Practice. Vol. 5 (1997). p. 202-208.



GREEN, C.F. e outros – Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 51 (2001), p. 81-86.

GREEN, C.F. e outros – Attitudes of hospital pharmacists to adverse drug reactions and the “yellow card” scheme: A qualitative study. International Journal of Pharmacy Practice. Vol. 7 (1999b). p. 247-255.

GREEN, F.C. e outros – Community pharmacists’ attitudes to adverse drug reaction reporting. International Journal of Pharmacy Practice. Vol. 7 (1999a). p. 92-99.

GRIFFIN, J. P. – Survey of the spontaneous adverse drug reactions reporting schemes in 15 countries. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 12 (1986), p. 243-247.

GRIMSHAW, J.M. e outros – Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. Medical Care. Vol. 39 (8 Suppl 2) (2001). p. II2-45.

GURWITZ, J.H.; ANDRADE, S.E. – Risk management in therapeutics: When the patient becomes that last line of defense. Pharmacoepidemiology Drug Safety. Vol. 11 (2002). p. 637-639.

HALL, M. e outros – The spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 40 (1995), p. 173-175.

HALLAS, J. – Drug related hospital admission in subspecialities of internal medicine. Danish Medical Bulletin. Vol. 43 (1996), p. 141-155.

HALLAS, J. e outros – Drug related admission to medical wards: a population based survey. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 33 (1992), p. 61-68.

HALLAS, J. e outros – Drug related hospital admissions: The rule of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. Journal of International Medicine. Vol. 228 (1990). p. 83-90.

HASFORD, J. e outros – Physicians’ knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. Journal of Clinical Epidemiology. Vol. 55 (2002), p. 945-950.

HAZELL, L.; SHAKIR, S.A.W. – Under-Reporting of Adverse Drug Reactions - A Systematic Review. Drug Safety. Vol. 29 (5) (2006), p.385-396.

HEELEY, E. e outros – Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. The Lancet. Vol. 358 (2001). p. 1872-1873.

HERDEIRO, M.T. e outros – Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: A model centralized in the medical professional. Journal of Evaluation in Clinical Practice. Vol. 10 (2004), p.483-489.

HERDEIRO, M.T. e outros – Improving the Reporting of Adverse Drug Reactions: A Cluster-Randomized Trial Among Pharmacists in Portugal. Drug Safety. Vol. 31 (4) (2008), p.335-344.

HERDEIRO, M.T. e outros – Influence of Pharmacists' Attitudes on Adverse Drug Reaction Reporting: A Case-Control Study in Portugal. Drug Safety. Vol. 29 (4) (2006), p.331-340.

HERDEIRO, M.T. e outros – Physicians' Attitudes and Adverse Drug Reaction Reporting: A Case-Control Study in Portugal. Drug Safety. Vol. 28 (9) (2005), p.825-833.

HERXHEIMER, A. e outros – Database of patients' experiences (DIPEX): a multi-media approach to sharing experiences and information. The Lancet. Vol. 355 (2000), p. 1540-1543.

HEO, M. e LEON, A.C. – Comparison of statistical methods for analysis of clustered binary observations. Statistics in Medicine. Vol. 24 (2005). p. 911-923.

HOLLIS, S. e CAMPBELL, F. – What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. British Medical Journal. Vol. 319 (1999). p. 670-674.

HUGHES, C.M. – Monitoring self-medication. Expert Opinion of Drug Safety Vol. 2 (2003). p. 1-5.

ICH. International Conference on Harmonization of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH Topic E2A: Clinical Safety Data Management - Definitions and Standards for Expedited Reporting**. Genebra: ICH Secretariat, 1994. [Acedido a 12 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>

ICH. International Conference on Harmonization of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH Topic E2D: Post-Approval Safety Data Management - Definitions and Standards for Expedited Reporting**. Genebra: ICH Secretariat, 2003. [Acedido a 12 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA631.pdf>

ICH. International Conference on Harmonization of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH Topic E2E: Pharmacovigilance Planning**. Genebra: ICH Secretariat, 2004. [Acedido a 12 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>

ICH. International Conference on Harmonization of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH Topic E6: Guideline for Good Clinical Practice**. Genebra: ICH Secretariat, 1996. [Acedido a 12 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

INFARMED. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) - **Farmacovigilância em Portugal**. Lisboa: INFARMED, 2003. ISBN: 972-8425-48-1.

INFARMED. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) - **Estatística do Medicamento 2003**. Lisboa: INFARMED, Abril de 2005.

INFARMED. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) - **Estatística do Medicamento 2004**. Lisboa: INFARMED, Maio de 2006.

INFARMED. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) - **Estatística do Medicamento 2005**. Lisboa: INFARMED, Abril de 2007a.

INFARMED. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) - **Estatística do Medicamento 2006**. Lisboa: INFARMED, Agosto de 2007b.

INFARMED. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) - **Estatística do Medicamento 2007**. Lisboa: INFARMED, Novembro de 2008.

INMAN, W.H.W. – Attitudes to adverse drug-reaction reporting. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 41 (1996), p. 433-435.

IOANNIDIS, JP; LAU, J. – Completeness of safety reporting in randomized trials: An evaluation of 7 medical areas. Journal of American Medical Association. Vol. 285 (2001). p. 437-443.

JOHNSON, J.A.; BOOTMAN, J.L. – Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. Archives of Internal Medicine. Vol. 155 (1995). p. 1949-1956.

KANJANARAT, P. – Nature of preventable adverse drug events in hospital: A literature review. American Journal of Health System Pharmacy. Vol. 60 (2003). p. 1750-1759.

KIMELBLATT, B.J. e outros – Improved reporting of adverse drug reactions. American Journal of Hospital Pharmacy. Vol. 45 (1988). p. 1086-1089.

KLAR, N. e DARLINGTON, G. – Methods for modelling change in cluster randomization trials. Statistics in Medicine. Vol. 23 (2004). p. 2341-57.

KOCH-WESER, J. e outros – Factors determining physician reporting of adverse drug reactions. New England Journal of Medicine. Vol. 280 (1969). p. 20-26.

L A VAN DEN BERNT, P.M. e outros – Adverse drug events in hospitalized patients. European Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 55 (1999). p.155-158.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.; COREY, P. – Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Journal of American Medical Association. Vol. 279 (1998). p. 1200-1205.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. – Incidence of adverse drug reaction in hospitalised patients. Journal of American Medical Association. Vol. 279 (1998). p. 1200-1205.

LEE, A. e outros – Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: Pilot scheme. British Medical Journal. Vol. 315 (7107) (1997). p. 519.

LEE, K.K.C. e outros – Pharmacists' attitudes toward adverse drug reaction reporting in Hong Kong. The Annals of Pharmacotherapy. Vol. 28 (1994). p. 1400-1403.

LEWIS, M.A.; KUHL-HABICH, D.; VON ROSEN, J. – Drug use and adverse event monitoring in German children. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology. Vol. 39 (2001), p. 507-512.

LEXCHIN, J. – Is there still a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? Canadian Medical Association Journal. Vol. 174 (2006). p. 191-192.

LINDQUIST, A.M. – **Seeing and observing in International Pharmacovigilance**. Nijmegen: [s.n], 2003. Tese de doutoramento apresentada à Katholieke Universiteit Nijmegen, the Netherlands.

LOPEZ-GONZALEZ, E.; HERDEIRO, M.T.; FIGUEIRAS, A. – Determinants on Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Sismatic Review. Drug Safety. Vol. 32 (1) (2009), p.19-31

MAJOR, E. – The yellow card scheme and the role of pharmacists as reporters. Pharmaceutical Journal. Vol. 269 (2002). p. 25-26.

MARTIN, R.M. e outros – Underreporting of suspected Adverse Drug Reactions to newly marketed (“black triangle”) drugs in general practice: observational study. British Medical Journal, Vol. 317 (1998), p.119-120.

MAYOR, S. – Helpline for patients to report adverse reactions is piloted in England. British Medical Journal. Vol. 326 (2003). p. 951.

MCA – MCA launches web version of yellow card scheme. Pharmaceutical Journal. Vol. 269 (2002), p. 631.

McGETTIGAN, P. e outros – Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 44 (1997), p. 98-100.

MHRA. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). **Good Pharmacovigilance Practice Guide**. London: Pharmaceutical Press, 2009.

MHRA. **Committee on Safety of Medicines: Annual Report for 2004**. [Acedido a 12 de Julho de 2009]. Disponível na Internet:  
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-cb/documents/committeedocument/con2015695.pdf>

MEYBOOM, R.H. – Causal or casual ? The role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Safety. Vol. 16 (1997). p. 374-389.

MEYBOOM, R.H. e outros – Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety. Vol. 307 (2005). p. 196-197.

MILSTEIN, J.B. e outros – Factors affecting physician reporting of adverse drug reactions. Drug Information Journal. Vol. 20 (1986), p. 157-164.

MITCHELL, A.S. e outros – Patients as a direct source of information of adverse drug reactions. British Medical Journal. Vol. 297 (1988). p. 891-893.

MJORNDAL, T. e outros – Adverse drug reactions as a cause for admission to a department of internal medicine. Pharmacoepidemiology Drug Safety. Vol. 11 (1) (1999). p.65-72.

MORRISON-GRIFFITHS, S. – Reporting of adverse drug reactions by nurses. The Lancet. Vol. 361 (2003). p. 1347-1348.

MORRISON-GRIFFITHS, S.; PIRMOHAMED, M. – Specialist nurses reporting of adverse drug reactions. Prof Nurse. Vol. 15 (2000). p. 300-304.

MORRISON-GRIFFITHS, S.; PIRMOHAMED, M.; WALLEY, T. – Reporting of adverse drug: Practice in the UK. Nursing Times. Vol. 94 (1998). p. 52-54.

MPA – **Medical Products Agency's provisions on the surveillance of medicinal products**. Medical Products Agency's Code of Statutes. LVFS 2001:12. Sweden: MPA, Publicado em 15 Novembro 2001. [Acedido a 12 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/eng-mpa-se/lvfse/LVFS2001\\_12.pdf?epslanguage=en](http://www.lakemedelsverket.se/upload/eng-mpa-se/lvfse/LVFS2001_12.pdf?epslanguage=en)

NAZARIO, M.; FELIU, J.F.; RIVERA, G.C. – Adverse drug reactions: the San Juan Department of Veterans Affairs Medical Center Experience. Hospital Pharmacy. Vol. 29 (3) (1994). p. 244-246, 249-250.

OLSSON, S. – **National Pharmacovigilance Systems – Country profiles and overview**. Uppsala Monitoring Centre: Uppsala, 1999, 2nd Edition.

OLSSON, S. – The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. Drug Safety. Vol. 19 (1998). p. 1-10.

PIRMOHAMED, M. e outros – Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. British Medical Journal. Vol. 3 (329) (2004). p. 15-19.

PIRMOHAMED, M.; PARK, B.K.; BRECKENRIDGE, A.M. – Adverse drug reactions. British Medical Journal. Vol. 316 (1998). p.1295-1298.

PORTUGAL. Direcção-Geral de Saúde (DGS). Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde. Divisão de Estatísticas de Saúde – **Centros de Saúde e Hospitais: Recursos e produção do SNS: Ano de 2007**. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde, 2007. ISSN: 1645-8893.

POUYANNE, P. e outros – Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French pharmacovigilance Centres. British Medical Journal. Vol. 320 (2000). p.1036.

PSATY, B.M. e outros – Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: Use of cerivastatine and risk of rhabdomyolysis. Journal of American Medical Association. Vol. 292 (2004). p. 2622-2631.

RAWLINS, M.D. – Spontaneous reporting of adverse drug reactions I. The data. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 26 (1988), p. 1-5.

REEBEY, R.N. e outros – Exploring community pharmacists' perception of their professional relationship with physicians in Canada and the Netherlands. International Journal of Pharmacy Practice. Vol. 7 (1999). p. 149-158.

REHAN, H.S.; VASUDEV, K.; TRIPATHI, C.D. – Adverse drug reaction monitoring: Knowledge, attitude and practices of medical students and prescribers. National Medical Journal of India. Vol. 15 (2002). p. 24-26.

ROBERTS, P.I.; WOLFSON, D.J.; BOOTH, T.G. – The role of pharmacists in adverse drug reaction reporting reporting. Drug Safety. Vol. 11 (1994). p. 7-11.

RICHARDS, D.; TOOP, L.; GRAHAM, P. – Do clinical practice education groups result in sustained change in GP prescribing?. Family Practice. Vol. 20 (2003). p. 199-206.

RODRIGUES-MONGUIO, R.; OTERO, M.J.; ROVIRA, J. – Assessing the economic impact of adverse drug effects. Pharmacoeconomics. Vol. 21 (2003). p. 623-650.

ROUGHEAD, E. – Managing ADRs: Time to get serious. Medical Journal of Australia. Vol. 182 (2005). p. 264-265.

SCHLIENGER, R.G. e outros – Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. Pharmacy World & Science. Vol. 21 (1999). p. 110-115.

SCOTT, H.D. e outros. Physician reporting of adverse drug reactions. Results of Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project. Journal of American Medical Association. Vol. 263 (1990). p. 1785-1788.

SINCLAIR, H.K.; BOND, C. M.; HANNAFORD, P.C. – Pharmacovigilance of over-the-counter products based in community pharmacy: a feasible option? Pharmacoepidemiology Drug Safety. Vol. 8 (1999). p. 479-491.

SMITH, C.C. e outros – Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicine. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 42 (1996), p. 423-429.

SOUMERAI, S.B.; AVORN, J. – Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. Journal of American Medical Association. Vol. 263 (1990). p. 549-556.

STROM, B.L. – Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: A counterpoint. Journal of American Medical Association. Vol. 292 (2004). p. 2643-2646.

SWEIS, D.; WONG, I.C.K. – A survey of factors could affect adverse drug reporting according to hospital pharmacists in Great Britain. Drug Safety. Vol. 23 (2000). p. 165-172.

TARAS-ZASOWSKI, K.M.; EINARSON, T.R. – Review of Canadian pharmacist involvement in adverse drug reaction reporting. Canadian Journal of Hospital Pharmacy. Vol. 42 (1989). p. 105-109.

THOMSON O'BRIEN, M.A. e outros – Continuing education meetings and workshops: effects on professional Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database System Review. Vol 2 (2001).CD003030.

THOMSON O'BRIEN, M.A. e outros – Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database System Review. Vol 2 (2000).CD000409.

TUBERT-BITTER, P. e outros – Comparing the toxicity of two drugs in the framework of spontaneous reporting: a confidence interval approach. Journal of Clinical Epidemiology. Vol. 49 (1) (1996). p. 121-123.



UKOUMUNNE, O.C. e outros – Methods for evaluating area-wide and organization-based interventions in health and health care: a systematic review. Health Technology Assessment. Vol. 3 (5) (1999). pp. 100

UMC – **Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre**. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre, 2000. [Acedido a 14 de Julho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.who-umc.org/graphics/4807.pdf>

UMC – **The Uppsala Monitoring Centre Website: Products & Services – Vigibase**. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre, 2009. [Acedido a 14 de Junho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.umd-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>.

UMC – **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre, 2005. [Acedido a 14 de Junho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>

VAN DER HEIJDEN, P.G.M. – On assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. Statistical Medicine. Vol. 21 (2002). p. 2027-2042.

VAN GROOTHEEST, K. – **Improving pharmacovigilance and the role of the pharmacists**. Groningen: [s.n], 2003b. Tese de doutoramento apresentada à University of Groningen, the Netherlands.

VAN GROOTHEEST, K. e outros – Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? Drug Safety. Vol. 26 (4) (2003a). p. 211-217.

VAN GROOTHEEST, K. e outros – Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Vol. 13 (2004a). p. 457-464.

VAN GROOTHEEST, K.; DE JONG VAN DEN BERG, L.T. – Patients' role in reporting adverse drug reactions. Expert Opinion Drug Safety. Vol. 3 (4) (2004b), p. 363-368.

VAN GROOTHEEST, K.; VAN PUIJENBROEK, E.P.; DE JONG VAN DEN BERG, L.T. – Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. Pharmacoepidemiology Drug Safety. Vol. 11 (2002). p. 205-210.

WHO – Direct reporting by consumers – First International Conference. WHO Pharmaceutical Newsletter. Vol. 3 (2000). p. 12-13.

WHO. **Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board (11th ed)**. World Health Organization: Genebra, 1972. WHA 20.51.(b)

WHO. **Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board, Vol. 1. 1948-1972**. World Health Organization: Genebra, 1973. WHA 16.36.

WHO. **International Drug Monitoring: The role of national centres**. Technical Report Series, No.498. Genebra, 1972.

WHO. **Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions**. World Health Organization: Genebra, 2002a. [Acedido a 14 de Junho de 2009]. Disponível na Internet:

[http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf)

WHO. **The importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products**. World Health Organization: Genebra, 2002b. [Acedido a 14 de Junho de 2009]. Disponível na Internet: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime18633.pdf>

WIFFEN, P. e outros. **Adverse drug reactions in hospital patients – a systematic review of the prospective and retrospective studies**. Bandolier Extra, June 2002. [Acedido a 12 de Julho de 2009]. Disponível na Internet:

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/ADRPM.pdf>

WILLIAMS, D.; FEELY, J. – Underreporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. Irish Journal of Medical Sciences. Vol. 168 (1999), p. 257-261.



WINSTANLEY, P.A. e outros– Adverse drug reactions: A hospital pharmacy-based reporting scheme. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 28 (1989), p. 113-116.

WYSOWSKI, D.K.; SWARTZ, L. – Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: The importance of reporting suspected reactions. Archives of Internal Medicine. Vol. 165 (2005). p. 1363-1369.

## **Anexos**

## Anexo I – Questionários

### I.1. Questionário para Médicos

**QUESTIONÁRIO N: \_\_\_\_\_**

**INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO.**

Na coluna da esquerda estão questões que serão objecto da sua avaliação e na coluna da esquerda encontra-se uma escala gradual onde deverá assinalar com uma **X** o local onde de acordo com a sua opinião representa a sua concordância com o comentário do texto. Se está totalmente em desacordo deverá colocar a cruz na extremidade esquerda da escala. Conforme a sua concordância aumenta a cruz deverá movimentar-se para a direita.

Totamente  
em desacordo

0

X

Totamente  
de acordo

100

**REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)**

**CONFIDENCIAL**


Página 1 de 2

INFORMAÇÃO PESSOAL E PROFISSIONAL	
Qual é a sua idade? ____ anos	Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Qual é a sua especialidade?	Aproximadamente, qual é o número de doentes que vê por dia ?
_____	1ª Consulta _____
	Consultas seguintes _____
Sector de actividade ?	Aproximadamente, quantas prescrições passa por dia ? _____
Privado <input type="checkbox"/>	
Público <input type="checkbox"/>	Aproximadamente, qual é a percentagem de doentes que toma mais do que um medicamento por dia ?
Ambos <input type="checkbox"/>	_____ %
Local de trabalho ?	Em que percentagem foram esses medicamentos prescritos por si desde o início do tratamento ?
Hospital <input type="checkbox"/>	_____ %
Cuidados de Saúde Primários <input type="checkbox"/>	
Ambos <input type="checkbox"/>	
SUGESTÕES / COMENTÁRIOS ACERCA DO PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS	
MUITO OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO	


CONFIDENCIAL

Página 2 de 2

## I.2. Questionário para Farmacêuticos



**infarmed**  
Instituto Nacional de Farmácia  
e do Medicamento



**QUESTIONÁRIO N.º:**

**INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO.**

Na coluna da esquerda estão questões que serão objecto da sua avaliação e na coluna da esquerda encontra-se uma escala gradual onde deverá assinalar com uma **X** o local onde de acordo com a sua opinião representa a sua concordância com o comentário do texto. Se está totalmente em desacordo deverá colocar a cruz na extremidade esquerda da escala. Conforme a sua concordância aumenta a cruz deverá movimentar-se para a direita.



	Totalmente em desacordo	Totalmente de acordo
	0	100
	----- -----	----- -----
	-----X-----	----- -----
	----- -----	-----X-----

**REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)**



	Totalmente em desacordo	Totalmente de acordo
1. As reacções adversas medicamentosas realmente graves estão bem documentadas na altura em que um medicamento é comercializado.	----- -----	----- -----
2. É quase impossível determinar se um medicamento é responsável por uma certa reacção adversa.	----- -----	----- -----
3. Apenas notificaria uma reacção adversa medicamentosa se tivesse a certeza de que estava relacionada com a utilização de um determinado medicamento.	----- -----	----- -----
4. Um simples caso que possa ser observado por um médico / farmacêutico / enfermeiro, não pode contribuir para o conhecimento médico / farmacêutico / da enfermagem.	----- -----	----- -----
5. Quando leio literatura médica / farmacêutica / de enfermagem estou interessado nos artigos relativos a RAMs.	----- -----	----- -----
6. Notificaria mais provavelmente uma RAM, se houvesse um método mais fácil de o fazer.	----- -----	----- -----
7. Penso que a forma mais correcta de notificar RAMs é através da literatura médica / farmacêutica / de enfermagem.	----- -----	----- -----
8. Devo ser financeiramente compensado pela notificação de RAMs.	----- -----	----- -----
9. Tenho a obrigação profissional de notificar RAMs.	----- -----	----- -----
10. A notificação de RAMs põe a minha carreira em perigo.	----- -----	----- -----
11. É apenas necessário notificar as RAMs graves e não esperadas.	----- -----	----- -----
12. Não tenho tempo para preencher as Fichas Amarelas / Roxas / Brancas.	----- -----	----- -----
13. Não tenho tempo para pensar no relacionamento dos medicamentos ou de outras causas com as RAMs.	----- -----	----- -----
14. Não sei como é utilizada a informação que foi notificada através das Fichas Amarelas / Roxas / Brancas.	----- -----	----- -----
15. Falo com as companhias farmacêuticas acerca de possíveis RAMs com os seus medicamentos.	----- -----	----- -----

**CONFIDENCIAL**

Página 1 de 2

 	
<b>INFORMAÇÃO PESSOAL E PROFISSIONAL</b>	
Qual é a sua idade? ____ anos	Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Aproximadamente, quantos medicamentos dispensa ? _____	
Sector de actividade ?	
Privado <input type="checkbox"/>	Aproximadamente, qual é a percentagem de doentes que toma mais do que um medicamento por dia ? _____ %
Público <input type="checkbox"/>	
Ambos <input type="checkbox"/>	
Local de trabalho ?	
- Farmácia hospitalar	Quantos empregados tem a farmácia ?
Director Serviço <input type="checkbox"/>	
Outro <input type="checkbox"/>	
- Farmácia comunitária	
Director Técnico <input type="checkbox"/>	
Auxiliar de Farmácia <input type="checkbox"/>	- Farmacêuticos _____
Outro <input type="checkbox"/>	- Técnicos de Farmácia _____
	- Auxiliares Técnicos _____
	- Outros _____
<b>SUGESTÕES / COMENTÁRIOS ACERCA DO PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS</b>	
<b>MUITO OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO</b>	
CONFIDENCIAL	
Página 2 de 2	

## I.3. Questionário para Enfermeiros

**QUESTIONÁRIO N.º:**

**INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO.**

Na coluna da esquerda estão questões que serão objecto da sua avaliação e na coluna da esquerda encontra-se uma escala gradual onde deverá assinalar com uma **X** o local onde de acordo com a sua opinião representa a sua concordância com o conteúdo do texto. Se está totalmente em desacordo deverá colocar a cruz na extremidade esquerda da escala. Conforme a sua concordância aumenta a cruz deverá movimentar-se para a direita.

	Totalmente em desacordo	Totalmente de acordo
	0	100
	-----X-----	
		-----X-----



**REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)**

	Totalmente em desacordo	Totalmente de acordo
1. As reacções adversas medicamentosas realmente graves estão bem documentadas na altura em que um medicamento é comercializado.	-----	-----
2. É quase impossível determinar se um medicamento é responsável por uma certa reacção adversa.	-----	-----
3. Apenas notificaria uma reacção adversa medicamentosa se tivesse a certeza de que estava relacionada com a utilização de um determinado medicamento.	-----	-----
4. Um simples caso que possa ser observado por um médico / farmacêutico / enfermeiro, não pode contribuir para o conhecimento médico / farmacêutico / da enfermagem.	-----	-----
5. Quando leio literatura médica / farmacêutica / de enfermagem estou interessado nos artigos relativos a RAMs.	-----	-----
6. Notificaria mais provavelmente uma RAM, se houvesse um método mais fácil de o fazer.	-----	-----
7. Penso que a forma mais correcta de notificar RAMs é através da literatura médica / farmacêutica / de enfermagem.	-----	-----
8. Devo ser financeiramente compensado pela notificação de RAMs.	-----	-----
9. Tenho a obrigação profissional de notificar RAMs.	-----	-----
10. A notificação de RAMs põe a minha carreira em perigo.	-----	-----
11. É apenas necessário notificar as RAMs graves e não esperadas.	-----	-----
12. Não tenho tempo para preencher as Fichas Amarelas / Roxas / Brancas.	-----	-----
13. Não tenho tempo para pensar no relacionamento dos medicamentos ou de outras causas com as RAMs.	-----	-----
14. Não sei como é utilizada a informação que foi notificada através das Fichas Amarelas / Roxas / Brancas.	-----	-----
15. Falo com as companhias farmacêuticas acerca de possíveis RAMs com os seus medicamentos.	-----	-----

**CONFIDENCIAL**


Página 1 de 2



 	
<b>INFORMAÇÃO PESSOAL E PROFISSIONAL</b>	
Qual é a sua idade? ____ anos	Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Qual é a sua especialidade?	Aproximadamente, qual é o número de doentes que vê por dia ?
_____	1ª Consulta _____
	Consultas seguintes _____
Sector de actividade ?	Aproximadamente, quantos medicamentos administra por dia ? _____
Privado <input type="checkbox"/>	
Público <input type="checkbox"/>	Aproximadamente, qual é a percentagem de doentes que toma mais do que um medicamento por dia ?
Ambos <input type="checkbox"/>	_____ %
Local de trabalho ?	Em que percentagem foram esses medicamentos administrados por si desde o início do tratamento ?
Hospital <input type="checkbox"/>	_____ %
Cuidados de Saúde Primários <input type="checkbox"/>	
Ambos <input type="checkbox"/>	
<b>SUGESTÕES / COMENTÁRIOS ACERCA DO PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS</b>	
<b>MUITO OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO</b>	
CONFIDENCIAL	
Página 2 de 2	

## Anexo II – Fichas de Notificação de Reacções Adversas

### II.1. Ficha para Médicos



**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
**Notificação de Reacções Adversas**

CONFIDENCIAL

Assinale toda a medicação concomitante dos últimos 3 meses incluindo auto-medicação  
Assinale todas as interações medicamentosas suspeitas  
Nunca deixe de noificar por falta ou incerteza de alguns detalhes

Medicamento

☐ Concomitante  
☐ Enxerto Clínico

Nº de Protocolo E. Clínico

**A DOENTE**  
 Nome (n.º e apelido) \_\_\_\_\_  
 Sexo ☐ Masculino ☐ Feminino  
 Data Nascimento \_\_\_\_\_  
 Peso (kg) \_\_\_\_\_ Altura (cm) \_\_\_\_\_  
 Local de atendimento:  
☐ Hospital ☐ C. Saúde ☐ Outro

**B MÉDICO**  
 Nome \_\_\_\_\_  
 Especialidade \_\_\_\_\_  
 Local de Trabalho \_\_\_\_\_  
 Contacto: ☐ Telefone \_\_\_\_\_ ☐ Fax \_\_\_\_\_  
☐ Carta (endereço) \_\_\_\_\_  
☐ Outro, Qual? \_\_\_\_\_  
 Data \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

C REACÇÃO ADVERSA	Data de início	Reacção (Indicador de Tempo)	GRAVIDADE	Evolução
_____	__/__/__	_____	<input type="checkbox"/> Morto <input type="checkbox"/> Pte em perigo a vida <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou hospitalização <input type="checkbox"/> Anomalias Congénitas <input type="checkbox"/> Outra (Especificar em J) _____ <input type="checkbox"/> Não Grave	<input type="checkbox"/> Curou <input type="checkbox"/> Curou com sequelas <input type="checkbox"/> Perdiu sem recuperação <input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Morto com possível relação com Reacção Adversa <input type="checkbox"/> Morto sem relação com R.A. <input type="checkbox"/> Desconhecida
_____	__/__/__	_____		
_____	__/__/__	_____		
_____	__/__/__	_____		
_____	__/__/__	_____		
_____	__/__/__	_____		
_____	__/__/__	_____		

**D MEDICAMENTO SUSPEITO**  

Nome do medicamento	Data de início	Data de suspensão	Nº de doses ingeridas	Dose diária	Interação terapêutica	Prescrição prévia
_____	__/__/__	__/__/__	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

☐ Lado \_\_\_\_\_
 Em caso de suspensão do medicamento a reacção adversa
☐ Melhorou ☐ Não melhorou  
Tomeu outros medicamentos nos últimos 3 meses?
☐ Sim ☐ Não
Se sim indicar qual no quadro E

**E OUTROS MEDICAMENTOS**  

Nome do medicamento	Data de início	Data de suspensão	Nº de doses ingeridas	Dose diária	Interação terapêutica	Prescrição prévia
_____	__/__/__	__/__/__	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	__/__/__	__/__/__	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	__/__/__	__/__/__	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	__/__/__	__/__/__	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	__/__/__	__/__/__	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

**F INFORMAÇÃO ADICIONAL**  
 Reacções anteriores ao mesmo fármaco ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido  
 Reacções graves do mesmo fármaco ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido  
 Reacções idênticas quando da reintrodução ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido  
 Reacções anteriores a outros fármacos\* ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido  
\* Especificar fármaco em H

**G TRATAMENTO DA REACÇÃO**  
 Suspensão do medicamento ☐  
 Redução da posologia ☐  
 Tratamento específico da reacção ☐ \_\_\_\_\_

**H SUSPEITA DE INTERACÇÃO**  
☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, qual? \_\_\_\_\_

**I PARECER CLÍNICO QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL**  
☐ Definitiva (certa) ☐ Possível  
☐ Provável ☐ Improvável

**J COMENTÁRIOS**  
 Dados relevantes de: anamnese, exames ou testes de diagnóstico, alérgicos, gravidez ou outros e evolução da reacção adversa  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Autorizado Pelos CTT  
No Serviço Nacional

# RSF

NÃO PRECISA DE SELO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA  
INFARMED  
Parque de Saúde de Lisboa  
Av. do Brasil, 53  
1749-004 LISBOA

---

**INSTRUÇÕES**

Esta Ficha destina-se a ser enviada ao Centro Nacional de Farmacovigilância depois de convenientemente dobrada e colada.

Na dobragem e colagem desta ficha deve ter-se em atenção o seguinte:

- \* A ficha deve ser dobrada nos dois locais indicados de modo a que fiquem viradas para o exterior as zonas que correspondem a estas instruções e ao sobrescrito RSF, e virar para o interior a continuação dos comentários.
- \* A colagem deve ser feita com o aproveitamento da cola existente ao longo das margens da ficha, havendo para isso necessidade de retirar a fita protectora sobreposta. Porém, antes de tirar a fita teste a dobragem para obter a certeza de que a ficha ficará correctamente dobrada.

**CONTACTOS**

Entidade	Telefone	Fax	Email
Centro Nacional de Farmacovigilância	217 987 140	217 987 155	infarmed.cnf@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância do Norte	225 573 990	225 573 971	ufn@med.up.pt
Núcleo de Farmacovigilância do Centro	239 851 830	239 851 839	farmacovigilancia@nfc.pt
Unidade de Farmacovigilância Sul	217 973 453	217 802 129	ufs@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância dos Açores	296 201 770		

**COMENTÁRIOS (Continuação)**

INFORMAÇÃO ADICIONAL

INFORMAÇÃO ADICIONAL

## II.2. Ficha para Farmacêuticos

**informed** SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA  
Instituto Nacional de Farmácia e Medicamentos

**CONFIDENCIAL**

Assinale toda a medicação consumida nos últimos 3 meses incluindo auto-medicação  
Assinale todas as interações medicamentosas suspeitas  
Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes

Medicamento ☐ Comercializado ☐ Ensaio Clínico  
Nº de Protocolo E. Clínico \_\_\_\_\_

**A DOENTE**  
Nome (Indivíduo) \_\_\_\_\_  
Sexo ☐ Masculino ☐ Feminino  
Data Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Peso(Kg) \_\_\_\_ Altura(Cm) \_\_\_\_  
Local de Observação: ☐ Hospital ☐ C. Saúde ☐ Outro  
**B FARMACÊUTICO**  
Nome \_\_\_\_\_  
Local de Trabalho \_\_\_\_\_  
Melhor meio de Contacto ☐ Telefone \_\_\_\_\_ ☐ Fax \_\_\_\_\_  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

**C MÉDICO ASSISTENTE**  
Nome \_\_\_\_\_ Especialidade \_\_\_\_\_ Local de Trabalho \_\_\_\_\_  
Melhor meio de Contacto ☐ Telefone \_\_\_\_\_ ☐ Fax \_\_\_\_\_ ☐ Outro \_\_\_\_\_

**D REACÇÃO ADVERSA**

Descrição	Data de início	Duração	GRAVIDADE	EVOLUÇÃO
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Morta	<input type="checkbox"/> Cura
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Pôs em perigo a vida	<input type="checkbox"/> Cura com sequelas
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou hospitalização	<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Anomalias Congénitas	<input type="checkbox"/> Em recuperação
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Outros (Especificar em K)	<input type="checkbox"/> Morte poss. relac. com a Reacção Adversa
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Não Grave	<input type="checkbox"/> Morte poss. relac. com R.A.
_____	____/____/____	_____		<input type="checkbox"/> Desconhecida

**E MEDICAMENTO SUSPEITO**

Nome da marca	Data de início	Data de suspensão	Via de Administração	Dose Diária	Indicação Terapêutica	Primeira Utilização
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Loja _____	Em caso de suspensão do medicamento a reacção adversa Torna ou outros medicamentos nos últimos 3 meses?					<input type="checkbox"/> Melhorou <input type="checkbox"/> Mantive-se <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim indique qual o quadro F

**F OUTROS MEDICAMENTOS**

Nome da marca	Data de início	Data de suspensão	Via de Administração	Dose Diária	Indicação Terapêutica	Primeira Utilização
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

**G INFORMAÇÃO ADICIONAL**  
Reacções anteriores ao mesmo fármaco ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhece-se  
Reintrodução do mesmo fármaco ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhece-se  
Reacção idêntica quando da reintrodução ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhece-se  
Reacções anteriores a outros fármacos\* ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhece-se  
\* Especificar o fármaco em I

**H TRATAMENTO**  
Suspensão do medicamento ☐  
Redução da posologia ☐  
Tratamento específico da reacção ☐

**I SUSPEITA DE INTERACÇÃO**  
☐ Sim ☐ Não Em caso afirmativo, qual? \_\_\_\_\_

**J PARECER QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL**  
☐ Definitiva (certa) ☐ Possível  
☐ Provável ☐ Improvável

**K COMENTÁRIOS**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Autorizado Pelos CTT  
No Serviço Nacional

# RSF

NÃO PRECISA DE SELO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA  
INFARMED  
Parque de Saúde de Lisboa  
Av. do Brasil, 53  
1749-004 LISBOA

---

INSTRUÇÕES

Esta Ficha destina-se a ser enviada ao Centro Nacional de Farmacovigilância depois de convenientemente dobrada e colada.

Na dobragem e colagem desta ficha deve ter-se em atenção o seguinte:

- \* A ficha deve ser dobrada nos dois locais indicados de modo a que fiquem viradas para o exterior as zonas que correspondem a estas instruções e ao sobrescrito RSF, e virar para o interior a continuação dos comentários.
- \* A colagem deve ser feita com o aproveitamento da cola existente ao longo das margens da ficha, havendo para isso necessidade de retirar a fita protectora sobreposta. Porém, antes de tirar a fita teste a dobragem para obter a certeza de que a ficha ficará correctamente dobrada.

---

CONTACTOS

Entidade	Telefone	Fax	Email
Centro Nacional de Farmacovigilância	217 967 140	217 967 155	infarmed.cnf@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância do Norte	225 573 990	225 573 971	ufn@med.up.pt
Núcleo de Farmacovigilância do Centro	239 851 830	239 851 839	farmacovigilancia@nfc.pt
Unidade de Farmacovigilância Sul	217 973 453	217 802 129	ufs@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância dos Açores	296 201 770		

---

COMENTÁRIOS (Continuação)

Modelo autorizado

Imprimir em branco

## II.3. Ficha para Enfermeiros

**infarmed** SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA  
Instituto Nacional de Farmácia e Medicamento

**CONFIDENCIAL**

Assinale toda a medicação concomitante dos últimos 3 meses incluindo auto-medicação  
Assinale todos os interações medicamentosas suspeitas  
Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes

Medicamento ☐ Comercializado ☐ Ensaio Clínico  
Nº de Protocolo E. Clínico \_\_\_\_\_

**A DOENTE**  
Nome (Iniciais) \_\_\_\_\_  
Sexo ☐ Masculino ☐ Feminino  
Data Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Peso(Kg) \_\_\_\_ Altura(Cm) \_\_\_\_  
Local de Observação: ☐ Hospital ☐ Cuidado ☐ Outro \_\_\_\_\_

**B ENFERMEIRO**  
Nome \_\_\_\_\_  
Local de Trabalho \_\_\_\_\_  
Melhor meio de Contacto ☐ Telefone \_\_\_\_\_ ☐ Fax \_\_\_\_\_  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

**C MÉDICO ASSISTENTE**  
Nome \_\_\_\_\_ Especialidade \_\_\_\_\_ Local de Trabalho \_\_\_\_\_  
Melhor meio de Contacto ☐ Telefone \_\_\_\_\_ ☐ Fax \_\_\_\_\_ ☐ Outro \_\_\_\_\_

**D REACÇÃO ADVERSA**

Descrição	Data de início	Duração	GRAVIDADE	EVOLUÇÃO
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Morte	<input type="checkbox"/> Curar
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Põe em perigo a vida	<input type="checkbox"/> Curar com sequelas
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou hospitalização	<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Anomalias Congénitas	<input type="checkbox"/> Em recuperação
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Outros (Especificar em K)	<input type="checkbox"/> Motivo possivelmente relação com a Reacção Adversa
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Não Grave	<input type="checkbox"/> Motivo possivelmente relação com RA
_____	____/____/____	_____		<input type="checkbox"/> Desconhecida

**E MEDICAMENTO SUSPEITO**

Nome da marca	Data de início	Data de suspensão	Via de Administração	Dose Diária	Indicação Terapêutica	Primeira Utilização
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Lote _____	Em caso de suspensão do medicamento a reacção adversa		<input type="checkbox"/> Melhorou	<input type="checkbox"/> Mantive-se	Se sim indique qual no quadro F	
	Tornou o outro medicamento a reacção adversa nos últimos 3 meses?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			

**F OUTROS MEDICAMENTOS**

Nome da marca	Data de início	Data de suspensão	Via de Administração	Dose Diária	Indicação Terapêutica	Primeira Utilização
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

**G INFORMAÇÃO ADICIONAL**

Reacção anterior res ao mesmo fármaco	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Desconhecido
Reintrodução do mesmo fármaco	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Desconhecido
Reacção idêntica quando de reintrodução	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Desconhecido
Reacção anterior res a outros fármacos *	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Desconhecido

\* Especificar o fármaco em I

**H TRATAMENTO**

Suspensão do medicamento	<input type="checkbox"/>
Redução da posologia	<input type="checkbox"/>
Tratamento específico da reacção	<input type="checkbox"/>

**I SUSPEITA DE INTERACÇÃO**

<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se caso afirmativo, qual ? _____
---	----------------------------------

**J PARECER QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL**

<input type="checkbox"/> Definitiva (certa)	<input type="checkbox"/> Possível
<input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Improvável

**K COMENTÁRIOS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autorizado Pelos CTT  
No Serviço Nacional

# RSF

NÃO PRECISA DE SELO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA  
INFARMED  
Parque de Saúde de Lisboa  
Av. do Brasil, 53  
1749-004 LISBOA

2ª Dobra
2ª Dobra

**INSTRUÇÕES**

Esta Ficha destina-se a ser enviada ao Centro Nacional de Farmacovigilância depois de convenientemente dobrada e colada.

Na dobragem e colagem desta ficha deve ter-se em atenção o seguinte:

- \* A ficha deve ser dobrada nos dois locais indicados de modo a que fiquem viradas para o exterior as zonas que correspondem a estas instruções e ao sobrescrito RSF, e virar para o interior a continuação dos comentários.
- \* A colagem deve ser feita com o aproveitamento da cola existente ao longo das margens da ficha, havendo para isso necessidade de retirar a fita protectora sobreposta. Porém, antes de tirar a fita teste a dobragem para obter a certeza de que a ficha ficará correctamente dobrada.

**CONTACTOS**

Entidade	Telefone	Fax	Email
Centro Nacional de Farmacovigilância	217 987 140	217 987 155	infarmed.cnf@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância do Norte	225 573 990	225 573 971	ufn@med.up.pt
Núcleo de Farmacovigilância do Centro	239 851 830	239 851 839	farmacovigilancia@nfc.pt
Unidade de Farmacovigilância Sul	217 973 453	217 802 129	ufs@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância dos Açores	296 201 770		

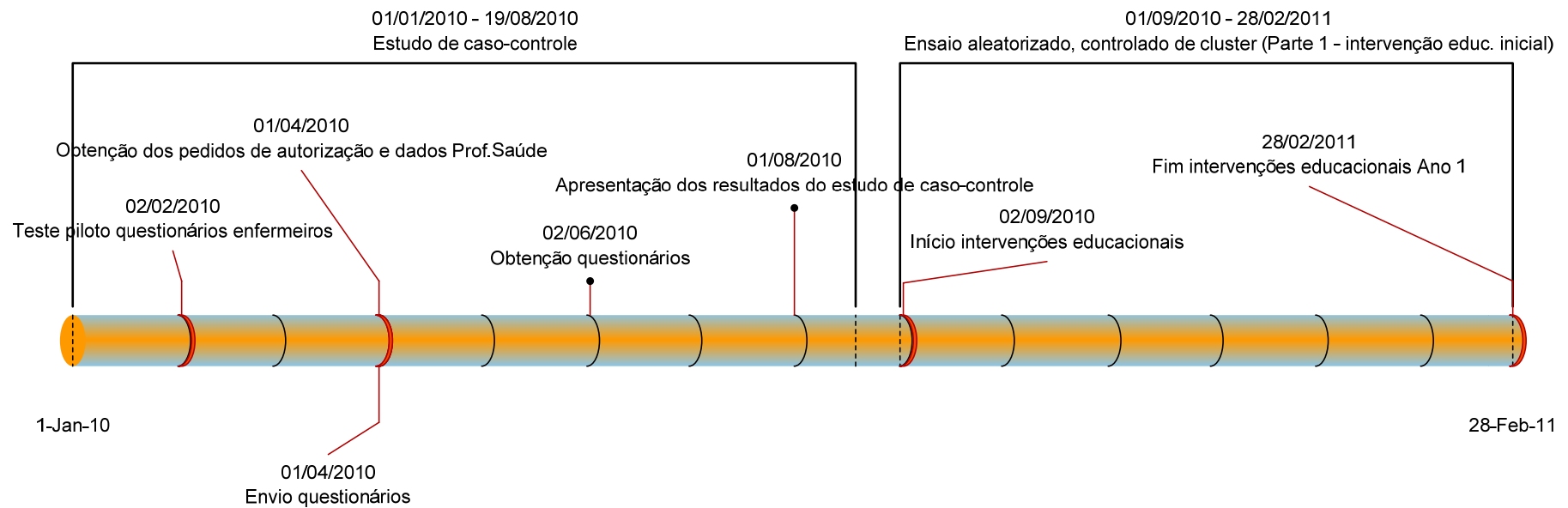
2ª Dobra
2ª Dobra

**COMENTÁRIOS (Continuação)**

2ª Dobra
2ª Dobra

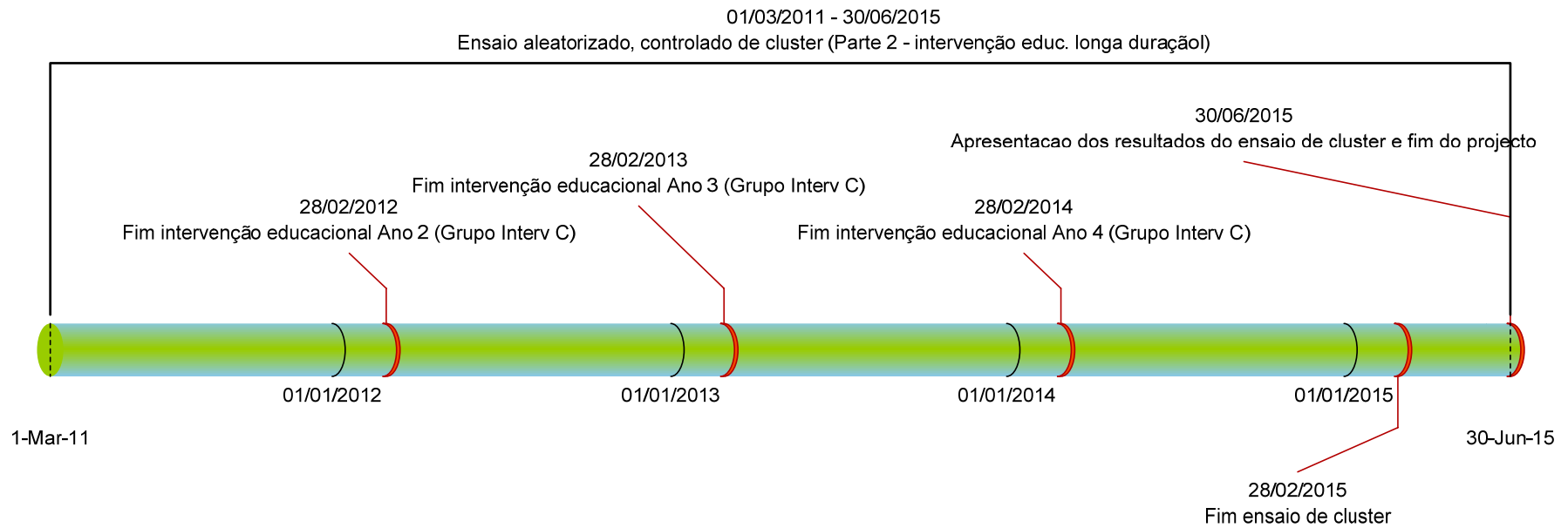
## **Anexo III** – Cronograma de actividades

### **III.1. Parte A**





## III.2. Parte B



}